

La Guía Práctica dirigida a las familias CDG:

**Un proyecto entre familias,
investigadores, y profesionales de la
Salud**



“Para vosotros, seres maravillosos, dueños de una sonrisa que nos hace creer en los sueños, que nos llena de esperanza, y que nos da la “fuerza motora” necesaria para luchar y mantener vuestra sonrisa...”

Para ti, la persona con quién intercambio conversaciones silenciosas, que puso sentido en mí vida y por la que siento un amor incomprendido.

AD-T

Vanessa Ferreira

Índice	
Prólogo.....	5
Agradecimientos.....	6
CAPÍTULO 1: El CDG desde el punto de vista celular y molecular.....	9
CAPÍTULO 2. El “escenario “genético del CDG.....	19
CAPÍTULO 3. PMM2-CDG (CDG1a): Manifestaciones clínicas y su manejo....	26
CAPÍTULO 3.1. PMM2-CDG (CDG1a) desde un punto de vista neurológico....	30
CAPÍTULO 3.2. Gastroenterología y Hepatología.....	34
CAPÍTULO 3.3. El hígado.....	37
CAPÍTULO 3.4. El riñón.....	38
CAPÍTULO 3.5. Coagulopatía.....	39
CAPÍTULO 3.6. Endocrinología.....	41
CAPÍTULO 3.7. Las manifestaciones oftalmológicas de los Defectos Congénitos de la Glicosilación (CDG).....	43
CAPÍTULO 3.8. Problemas ortopédicos de la CDG tipo I.....	49
CAPÍTULO 3.9. La cardiopatía en CDG.....	52
CAPÍTULO 3.10. Ginecología.....	54
CAPÍTULO 3.11. Hematología.....	55
CAPÍTULO 3.12. Immunología.....	57
CAPÍTULO 3.13. Aspectos generales del CDG.....	58
CAPÍTULO 4. CDG y la urgencia hospitalaria.....	60
CAPÍTULO 5. Las herramientas de diagnóstico.....	62
CAPÍTULO 6. Opciones terapéuticas.....	66
CAPÍTULO 7. El manejo de los niños y adultos CDG.....	68

7.1. CDG1a Reflexiones sobre la Comunicación en niños y adultos CDG1a.....	68
7.2. La terapia ocupacional ayuda a los niños con CDG a ser independientes.....	71
7.3. La fisioterapia en niños CDG.....	73
7.4.¿Qué es la atención temprana?.....	75
7.5. Terapia asistida con perros.....	75
CAPÍTULO 8. La importancia de la investigación, comunicación y divulgación.....	76
8.1. El papel de la investigación básica en enfermedades raras.....	76
8.2. La importancia de la comunicación en las Enfermedades Raras.....	79

Prólogo

Cuando una persona se enfrenta por primera vez con las palabras “**Defectos Congénitos de la Glicosilación**” y “**Enfermedad genética rara**”, aparecen muchas dificultades subyacentes al diagnóstico. En primer lugar, ser portador de una enfermedad genética rara, se traduce a enfrentar un diagnóstico poco comprendido y en muchas ocasiones desconocido dentro de la comunidad médica y científica (hay que tener en cuenta que hay muchas patologías diferentes: ¡se calcula que pueden haber entre 6000 a 8000 enfermedades raras diferentes!). Asimismo, la adquisición y la difusión del conocimiento científico es la base vital para la identificación de las enfermedades y, aún más importante, para la investigación de nuevos procedimientos de diagnóstico y terapéuticos.

La Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras (**APCDG-DMR**) y la Asociación española para la misma enfermedad (**AESCDG**), tienen como objetivo principal informar, formar, comunicar sobre las Enfermedades Minoritarias y en particular, sobre los **Defectos Congénitos de la Glicosilación**. Además, defendemos los derechos de la comunidad de pacientes CDG, contribuyendo para una mejoría en su calidad de vida. Hacer parte de la asociación, representa unir nuestras voces en una sola dirección: ayudar a otras familias con el mismo problema, y contribuir para el aumento del conocimiento científico-médico de estas patologías. ¡El poder asociativo es un vehículo que permite alcanzar estos objetivos! Además, nuestras actividades se ven potenciadas aunando esfuerzos con la comunidad científico-médica, y otros profesionales de atención especializada.

Es con gran orgullo, que os presentamos este proyecto que idealicé hace mucho, pero que sólo empecé a ponerlo en práctica mientras escribía la tesis! Todo empezó con un e-mail dirigido a los Profesores Jaeken y Matthijs, Dra Paz Briones, Dr Rafael Artuch, Dra Célia Pérez-Cerdá y Dra Belén Pérez Dueñas y con fecha del 26 de Julio del 2010 (12:46 am)! Sus respuestas positivas y ánimos fueron inmediatas! Además, muchos otros colaboradores han demostrado interés en participar activamente en este proyecto.

Asimismo, queremos dar a conocer varios aspectos relacionados con los Defectos Congénitos de la Glicosilación! Esperamos contribuir para,

¡Think Metabolic, Think CDG!

Vanessa Ferreira, Ph.D.

(Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras)

Agradecimientos:

Esta “**Guía Práctica para las Familias CDG**” es el resultado directo de varias personas que han participado en las reuniones, en el intercambio de e-mails, en la elaboración de los textos, en las correcciones, en las traducciones, en los comentarios, en la lectura, y en el visto bueno! A todos vosotros quiero expresar mi más profundo y sincero agradecimiento!

Quiero agradecer, especialmente a la Dra Maria Antonia Vilaseca, a la Dra Belén Pérez Dueñas y al Profesor Jaak Jaeken, el apoyo, la paciencia e interés permanente que han tenido durante la elaboración de este trabajo.

Quisiera hacer extensiva mi gratitud a las familias, ya que muchas de estas preguntas fueron mencionadas por los padres a través de un cuestionario informal, y muchas otras son basadas en mis inquietudes personales.

Finalmente, quiero dar las gracias a todas las personas que creen en la voz de los pacientes CDG!

A todos vosotros, ¡muchas GRACIAS!

Lista de colaboradores que participaron de forma desinteresada en la elaboración de esta Guía (ordenados por el orden reflejado en los capítulos de la Guía:

Maria Antonia Vilaseca Ph.D. (Guía Metabólica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España).

Vanessa Ferreira, Ph.D. (Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras).

Célia Pérez-Cerdá, Ph.D. (Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Centro de Biología Molecular, CIBERER, Universidad Autónoma de Madrid, España).

Belén Pérez González, Ph.D. (Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Centro de Biología Molecular, CIBERER, Universidad Autónoma de Madrid, España).

Jaak Jaeken, MD, Ph.D. (Center for Metabolic Disease, Katholieke Universiteit Leuven, Belgium).

Belén Pérez Dueñas, MD, Ph.D. (Departamento de Neurología del Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España).

Ruth García Romero, MD (Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil, Unidad de Enfermedades Metabólicas, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona).

Mercedes Serrano, MD, Ph.D. (Departamento de Neurología del Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España).

Daisy Rymen (estudiante de Doctorado cuyo tema es CDG), Centro de Genética Humana, Laboratorio del Profesor Gert Matthijs de la Universidad Católica de Leuven, Bélgica).

Luis Terricabras Carol, MD, Ph.D. (Médico especialista en Traumatología y Ortopedia. Director del Grupo de Ortopedia Infantil Dr. Terricabras del Centro Médico Teknon. Médico Adjunto Consultor del Hospital Universitario Sant Joan de Déu de Barcelona.).

Mario Sanz Cuesta, MD (Servicio de Pediatría, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat).

Donna Krasnewich MD, Ph.D. (Directora de Programa en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas Generales, EUA).

Mercedes Pineda Marfà, MD, Ph.D. (Departamento de Neuropediatría del Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España).

Dr Paz Briones Godino, Ph.D. (IBC. Secció d'Errors Congènits del Metabolisme, Hospital Clínic, CSIC, España).

Rafael Artuch Iriberrí, MD, Ph.D. (Unidad de Bioquímica Clínica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona).

Merell Liddle, representante de pacientes CDG en Australia y madre de Morgan Liddle.

Beatriz Matesanz García (Terapeuta Ocupacional especializada en la atención a la infancia. Profesora Colaboradora de la Universidad Rey Juan Carlos. Madrid).

Paula Dávila Martínez. Fisioterapeuta formada en el Concepto Bobath infantil, bebés y adulto. C.P.E.E. Princesa Sofía (Madrid).

Maria Luisa Pendas Sánchez, Psicóloga experta en Atención temprana y Psicomotricidad, Maestra especializada en Pedagogía Terapéutica.

Mafalda Araújo, Ph.D. (Investigadora en inmunología molecular del Instituto de Biología Molecular e Celular, Porto, Portugal.IBMC, Porto, Portugal).

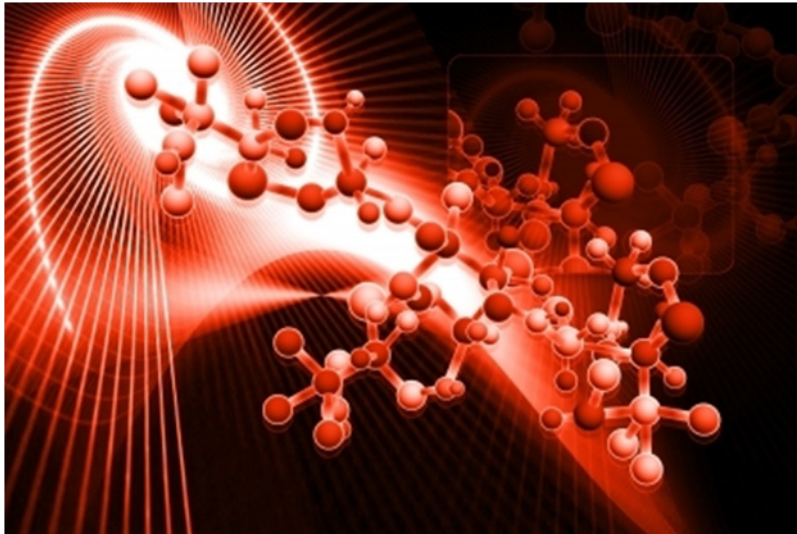
Sebastián Sánchez, Doctor en Ciencias de la Información. Licenciado en Comunicación y en Historia. Profesor de la Universidad de Valencia.

Esta guía está enfocada en el PMM2-CDG (CDG1a).

Capítulo 1: El CDG desde el punto de vista celular y molecular

Autor: Maria Antonia Vilaseca Ph.D. (Guia Metabólica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España) y Vanessa Ferreira, Ph.D. (Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras)

Ilustraciones: Vanessa Ferreira, Ph.D. (Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras)



http://www.freedigitalphotos.net/images/view_photog.php?photogid=721

¿Qué es el ADN?

El ADN es una molécula compleja que contiene la información necesaria para sintetizar proteínas. Las proteínas forman parte de las células y de los órganos con muy diversas funciones. Por ello, el correcto funcionamiento de una célula y de un órgano depende de la secuencia de ADN. Todo el ADN contenido en el núcleo de una célula (ADN genómico) sería como una enciclopedia donde se halla recogida la información que heredamos de los padres y que determina en gran parte cómo somos y cómo funciona nuestro organismo.

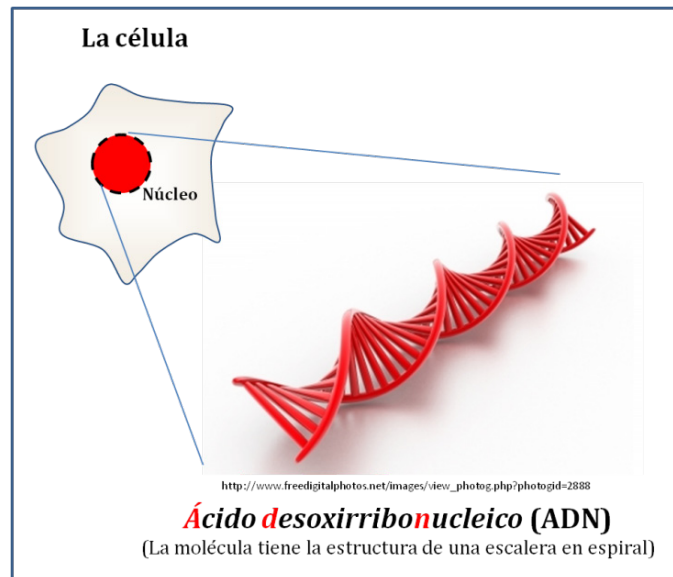


Figura 1. El ADN (Ácido desoxirribonucleico).

¿Qué significa ADN?

Significa ácido desoxirribonucleico y es una gran molécula formada por una larga secuencia de nucleótidos dispuestos en forma de doble hélice, donde los nucleótidos son como las letras contenidas en una enciclopedia. La secuencia de nucleótidos es la que determina el **código genético**, es decir, las instrucciones para sintetizar (formar) las proteínas.

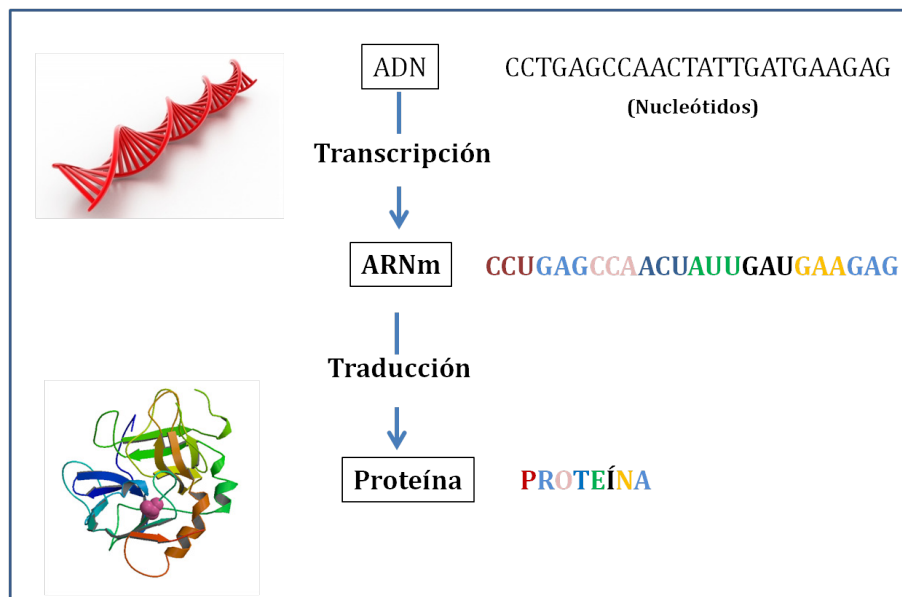


Figura 2. La secuencia de nucleótidos es la que determina el **código genético**, es decir, las instrucciones para sintetizar (formar) las proteínas.

¿Qué es un gen?

La mínima secuencia de ADN que es capaz de codificar una proteína (función celular) se llama **gen**. Es comparable a las palabras construidas con las letras (nucleótidos) y contenidas en una enciclopedia (ADN genómico).

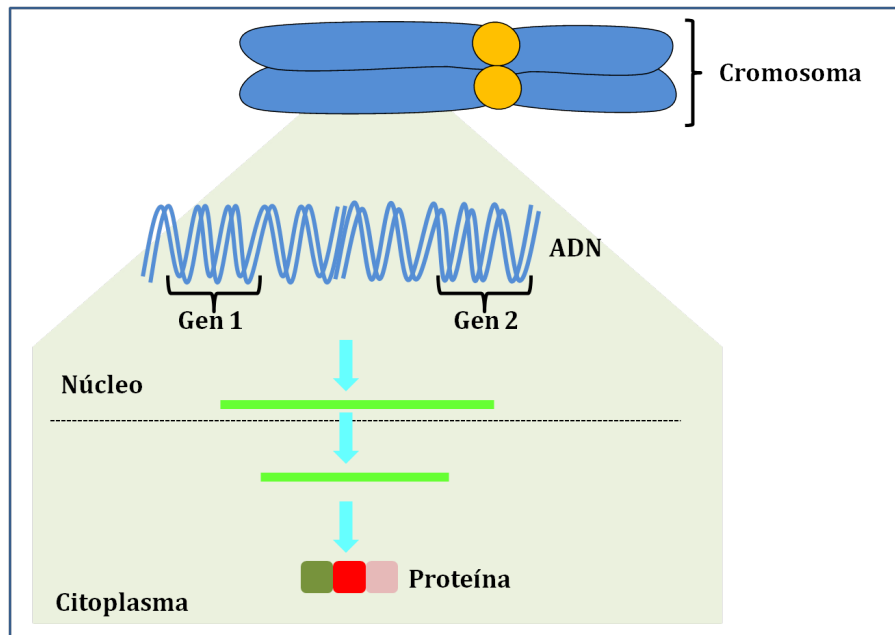


Figura 3. El gen es la mínima secuencia de ADN que es capaz de codificar una proteína (función celular).

¿Qué es un locus cromosómico?

Es una posición fija sobre un cromosoma, como por ejemplo, la de un gen o de una secuencia de ADN.

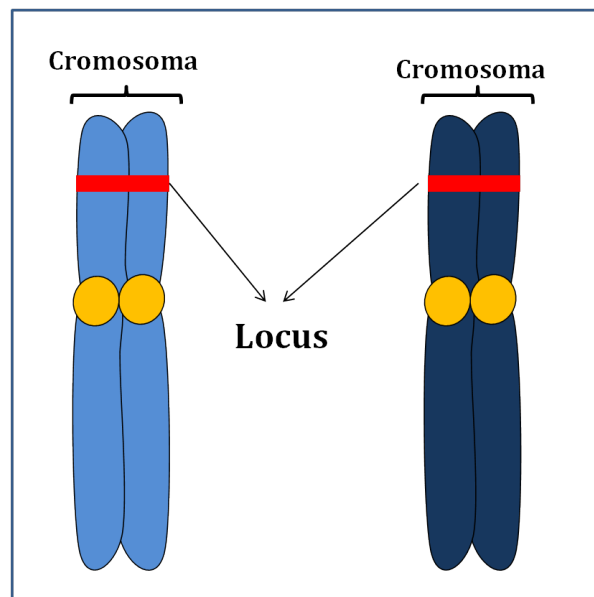


Figura 4. El locus cromosómico.

¿Qué es el genotipo?

Es toda la información contenida en los cromosomas.

¿Qué es el fenotipo?

Es la expresión del genotipo más la influencia del medio. Se refiere a la apariencia del organismo.

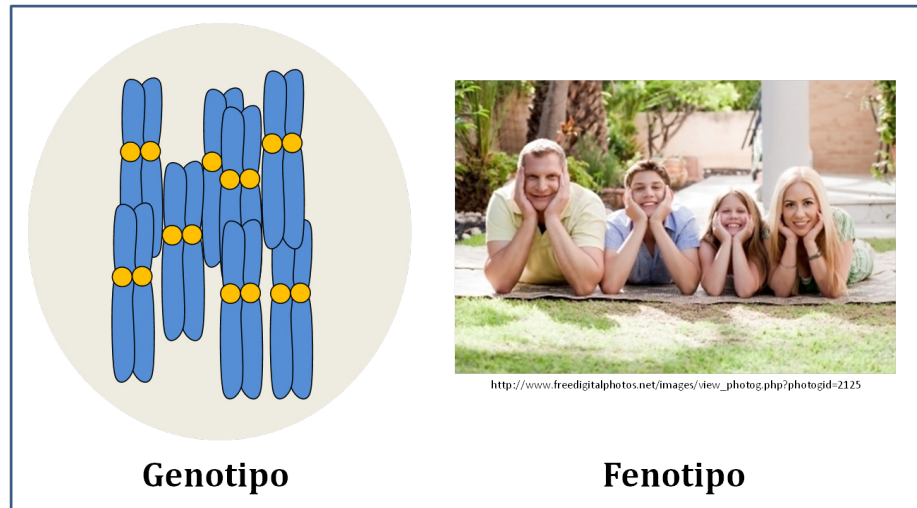


Figura 5. El genotipo y el fenotipo.

¿Cómo se organiza el ADN?

Se organiza en forma de **cromosomas** que están en el núcleo celular. Cada cromosoma es una larga cadena de ADN. Hay 23 pares de cromosomas diferentes (46 cromosomas en total), 23 de los cuales provienen del espermatozoide del padre y 23 del óvulo de la madre. Estos cromosomas contienen los genes responsables que van a determinar en gran medida las características de un individuo.

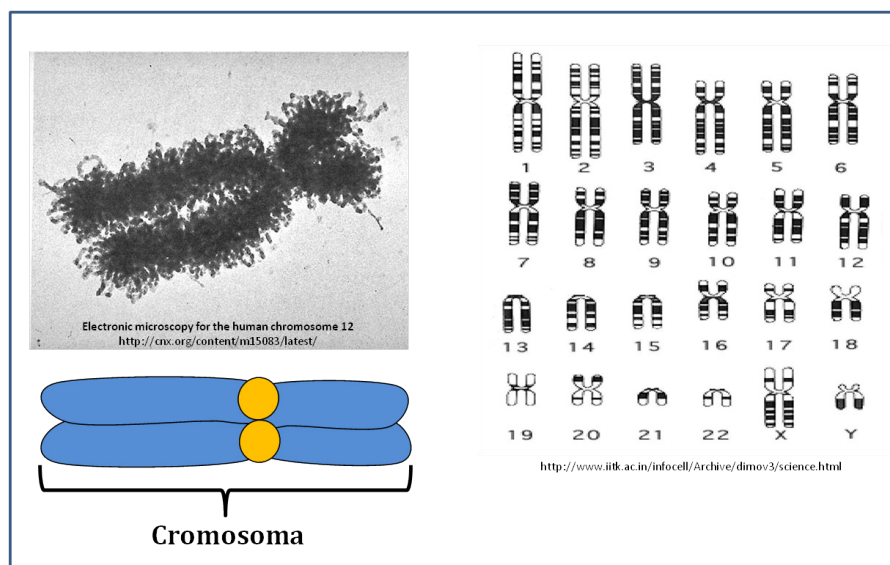


Figura 6. El cromosoma.

¿Qué es una mutación?

Es un cambio estable en un gen (capaz de ser heredado), que causará una alteración en la síntesis de la proteína que codifica y que por tanto, modificará la función que esta proteína realiza.

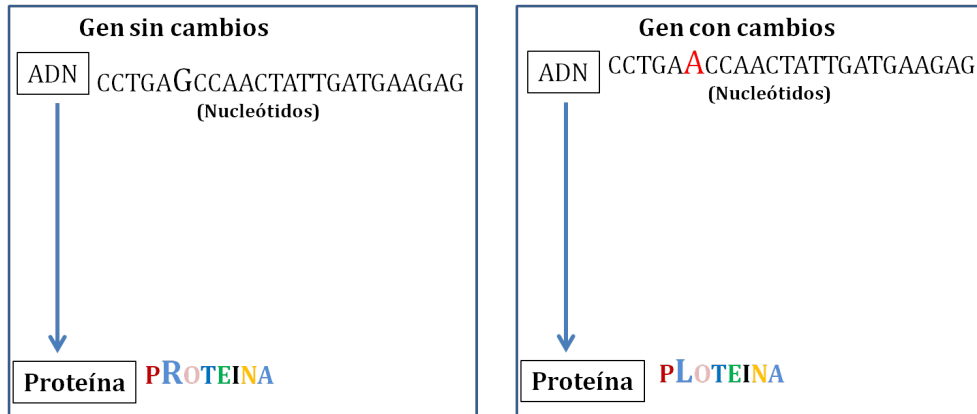


Figura 7. Una mutación es un cambio estable en un gen.

¿Qué es una proteína?

Una proteína es una cadena de aminoácidos. Puede tener diversas funciones dentro del organismo: puede ser un enzima, un transportador, una hormona, una proteína estructural o de membrana, etc...

Cuando se producen mutaciones en un gen que codifica una proteína, dependiendo de la magnitud de la alteración causada por estos cambios, puede ser que la proteína no se sintetice o tenga una estructura muy alterada o, por el contrario, que sea un cambio leve, con menor transcendencia en la estructura y función de la proteína.

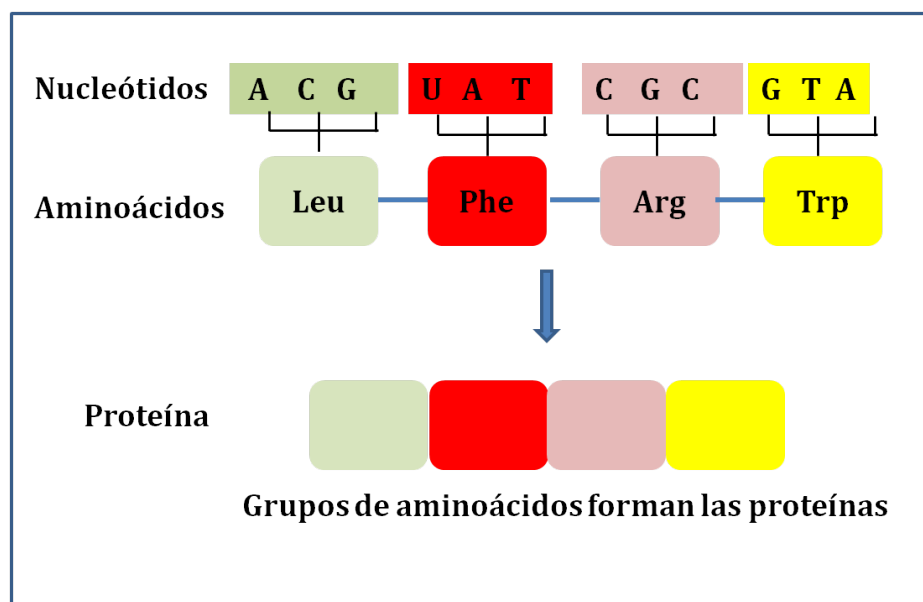


Figura 8. Una proteína es una cadena de aminoácidos.

¿Qué es el metabolismo?

El metabolismo es el conjunto de reacciones enzimáticas que se realizan en los seres vivos para mantener la vida (nacer, crecer, reproducirse, mantener las estructuras de nuestro cuerpo y relacionarse con el entorno). Estas reacciones pueden ser **catabólicas** cuando sirven para romper (lisar, hidrolizar, degradar) grandes moléculas o bien **anabólicas**, cuando sirven para formar moléculas que son componentes celulares.

Todas estas reacciones se realizan en cadena, formando **vías metabólicas**, de tal forma que cada compuesto tiene su propia ruta para formarse y para degradarse convirtiéndose en energía. Todas estas reacciones se realizan mediante la acción de unas proteínas, las **enzimas**, que las facilitan. Otras **proteínas transportadoras** sirven para transportar compuestos a través de las membranas celulares.

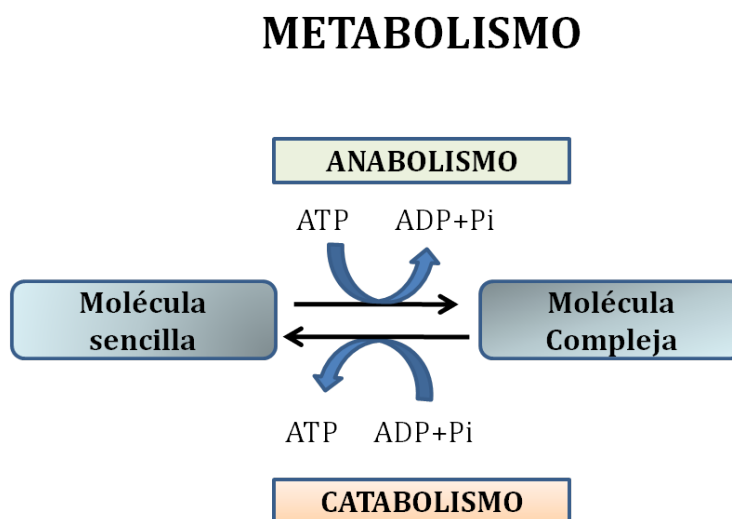


Figura 9. El metabolismo es el conjunto de reacciones enzimáticas que se realizan en los seres vivos para mantener la vida.

¿Qué son los Errores Congénitos del Metabolismo (ECM)?

Los ECM son un grupo muy numeroso de enfermedades de baja frecuencia. Por lo tanto se consideran dentro del grupo de **ENFERMEDADES RARAS ó MINORITARIAS**. Son causadas por alteraciones hereditarias del ADN (mutaciones) que generan proteínas anómalas, en las que la estructura y, por lo tanto, la función están alteradas. Esto provoca el funcionamiento incorrecto de células y órganos.

¿Qué ocurre cuando existe un ECM?

Cuando hay un error en el metabolismo, alguna de estas reacciones no se produce con la eficacia necesaria, los compuestos anteriores a la reacción se acumulan y los posteriores no se sintetizan correctamente. Los compuestos acumulados por la barrera que causa el ECM pueden ser tóxicos a corto o a largo

plazo y los productos no sintetizados pueden ser esenciales para el organismo. También pueden alterarse vías metabólicas cuando la proteína mutada es un transportador de un compuesto a través de una membrana. Este conjunto de circunstancias adversas ocasiona **una enfermedad del metabolismo debida a un error hereditario**.

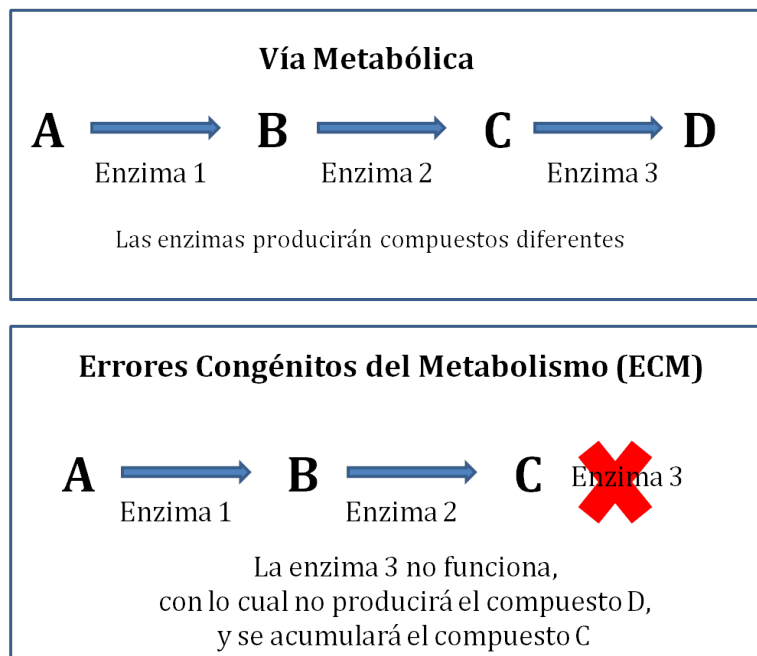


Figura 10. Los Errores Congénitos del Metabolismo (ECM).

¿Qué es la herencia?

Es la capacidad de transmitir a la descendencia la información que llevamos en nuestros genes. Cada gen se expresa en dos copias o **alelos**, una que proviene de la información cedida por el padre y otra que proviene de la transferida por la madre. La expresión final de un gen será el resultado de la interacción de los dos alelos. Si los dos alelos son idénticos se dice que el individuo es **homocigoto** y si, por el contrario, son diferentes, se dice que es **heterocigoto**.

¿De qué tipo puede ser la herencia?

- Puede ser **autosómica**, si los genes que transmiten los padres están localizados en los autosomas (cromosomas no sexuales). Si los genes transmitidos están localizados en el cromosoma X se dice que la **herencia es ligada al sexo**. Esta herencia hace referencia a la transmitida por el ADN contenido en el núcleo de una célula (ADN genómico).
- La herencia puede también ser **materna o mitocondrial**, cuando el gen transmitido está localizado en el ADN situado dentro de la mitocondria, el ADN mitocondrial.

¿Cómo se expresan los caracteres transmitidos por los genes?

- Según la forma de expresión los caracteres pueden ser **dominantes**, si con un solo alelo que lleve este carácter ya es suficiente para que se expresen, y **recesivos**, cuando hace falta que porten este carácter los dos alelos para que lleguen a expresarse. En el caso de una enfermedad hereditaria, si es dominante se puede expresar cuando uno de los padres es portador de una mutación patogénica, mientras que en una enfermedad recesiva hace falta que sean portadores los dos padres de mutaciones patogénicas.

¿Qué es la célula?

Es la unidad morfológica y funcional del ser vivo.

¿Cuáles son las partes de la célula?

- **Membrana plasmática:** Responsable de controlar lo que sale y entra de la célula.
- **Cromosomas:** Contienen el código que guía las actividades celulares.
- **Citoplasma:** Sustancia en la que se encuentran localizados los diferentes componentes celulares.
- **Retículo endoplasmático:** Red de túbulos usada para la síntesis de moléculas complejas y otras reacciones bioquímicas.
- **Aparato de Golgi:** Orgánulo en donde se procesan las proteínas.
- **Lisosoma:** “Departamento” digestivo de la célula
- **Microtúbulo:** Cilindros que mantienen y dan forma a la célula
- **Mitocondria:** Responsable de dar la potencia o energía a la célula
- **Membrana nuclear:** Bicapa lipídica que contiene el material genético nuclear.
- **Núcleo:** Orgánulo que contiene el material genético (DNA).
- **Ribosomas:** Orgánulos donde se forman las proteínas de acuerdo con las instrucciones del código genético.

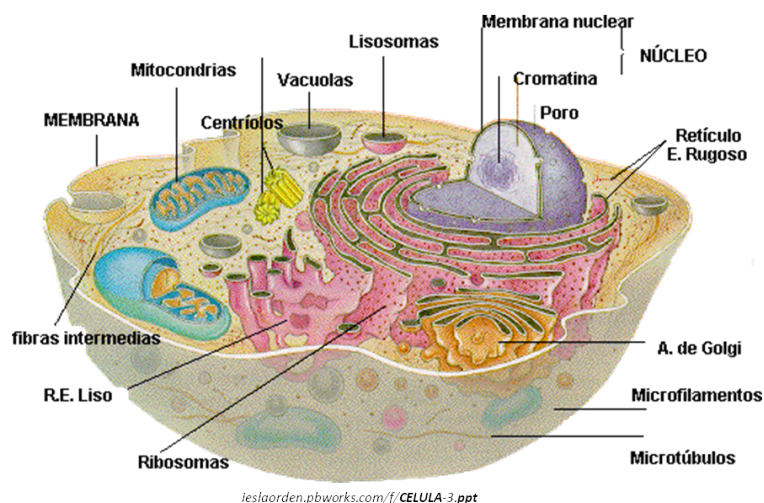


Figura 11. La célula.

Qué es la Mitosis, o división celular?

Es el proceso por el cual, a partir de una célula madre, se originan dos células hijas con el mismo número de cromosomas y con idéntica información genética que la célula inicial. La distribución igual del genoma durante la división celular está asegurada por una gran maquinaria macromolecular denominada Huso Mitótico, que es un conjunto de Microtúbulos y numerosas proteínas.

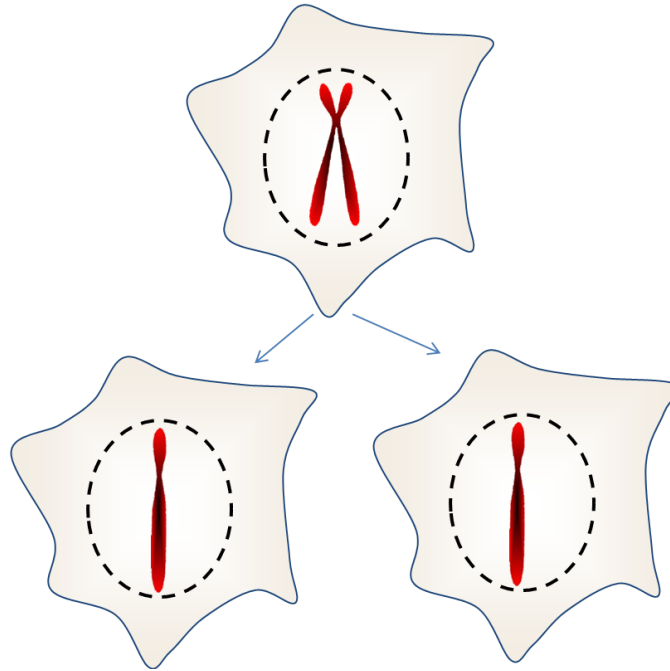


Figura 12. La Mitosis o división celular.

¿Qué son las Modificaciones postraduccionales?

Son procesos que juegan un papel esencial en la regulación de la maquinaria del ciclo celular. Hay varias clases, entre las más importantes: Fosforilación (transfiere grupos fosfato desde el ATP hacia una cierta región de la proteína), Glicosilación (adición de azúcares a proteínas o lípidos), Ubiquitinación (señaliza la proteína para ser degradada), entre otros.

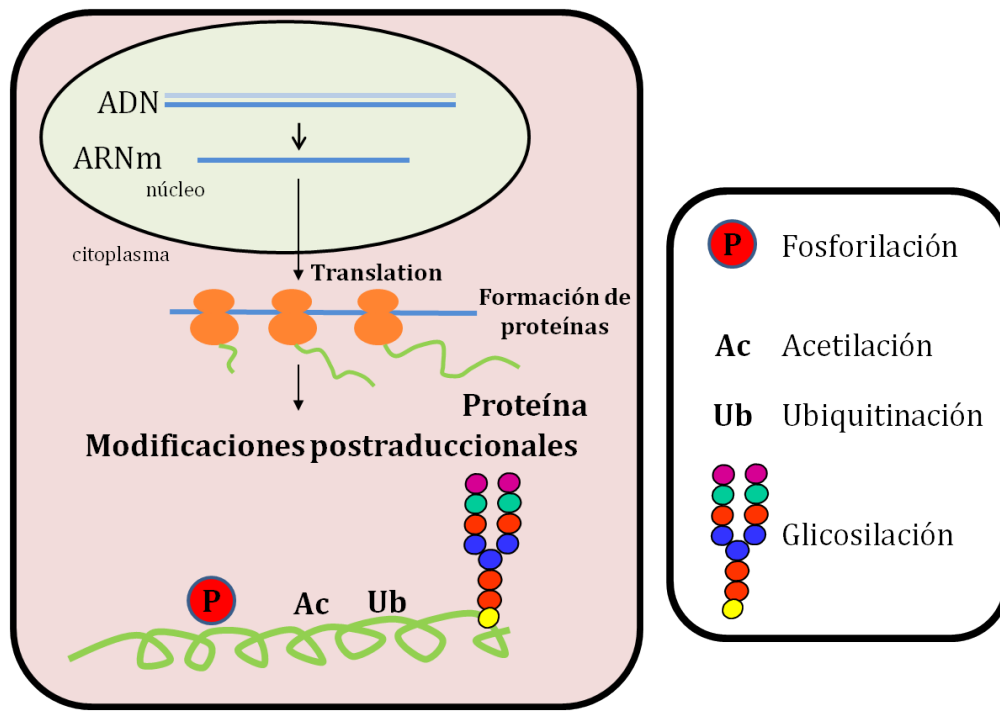


Figura 13. Las Modificaciones postraduccionales.

CAPÍTULO 2. El “escenario” genético del CDG

Autor: Célia Pérez-Cerdá, Ph.D. y Belén Pérez, Ph.D. (Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Centro de Biología Molecular, CIBERER, Universidad Autónoma de Madrid, España)

Ilustraciones: Vanessa Ferreira, Ph.D. (Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras)



http://www.freedigitalphotos.net/images/view_photog.php?photogid=1449

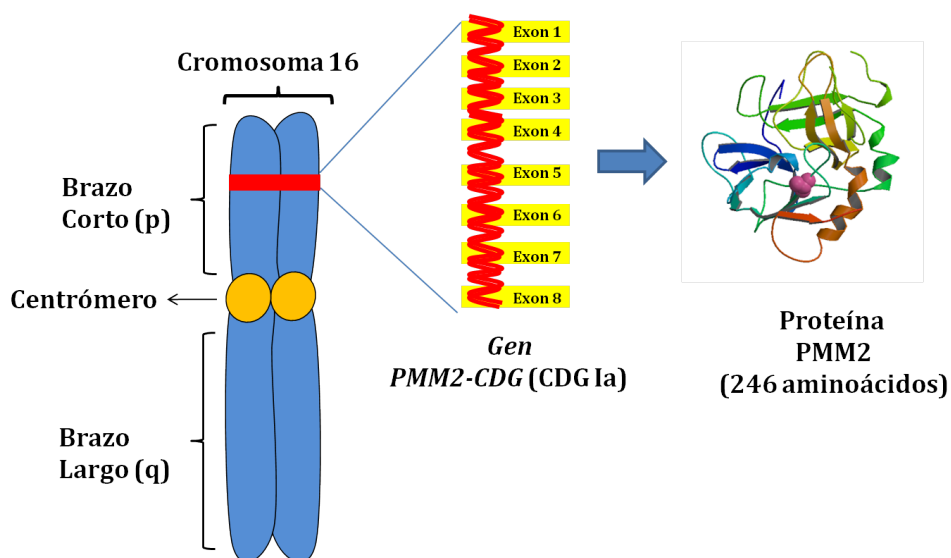
1. ¿Qué dicen los genes sobre los Defectos Congénitos de la Glicosilación?

Aunque el número de pacientes con CDGs no es alto, ya que se trata de un grupo de enfermedades raras, se han descrito hasta la fecha 50 defectos genéticos diferentes, la mayoría de ellos afectan a la glicosilación de proteínas (Jaeken and Mathijs 2009): diecisiete están implicados en la ruta de N-glicosilación de proteínas (Haeuptle and Hennet 2009), once en la biosíntesis de diferentes tipos de O-glicanos y diecinueve enfermedades causadas por defectos combinados de la N- y O-glicosilación o de otras rutas o proteínas implicadas en glicosilación, como los defectos del complejo COG (identificados en 6 subunidades diferentes) (Zeevaert y col 2008), defectos en la síntesis del dolicol-P (Denecke y col 2009) y el defecto ATP6V0A2-CDG que da lugar al fenotipo cutis laxa tipo II y/o síndrome De Barsy (Morava y col 2009) También se han descritos tres defectos genéticos en la síntesis de glicoesfingolípidos. En la página web <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim> se puede consultar todo lo que se sabe de cada uno de estos defectos utilizando el número OMIM que se indica en la tabla.

La primera descripción clínica tuvo lugar en 1980 por el Prof. Jaak Jaeken (Jaeken, J et al. *Familial psychomotor retardation with markedly fluctuating serum proteins, FSH and GH levels, partial TBG-deficiency, increased serum arylsulphatase A and increased CSF protein: a new syndrome? Pediatric research 14:179 (1980)*) y la primera caracterización enzimática y genética en la mitad de la década de los 90 (Jaeken J et al. *Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type II: a deficiency in Golgi localised N-acetyl-glucosaminyltransferase II. Arch Dis Child 71:123-127*

(1994) y Van Schaftingen E and Jaeken J. *Phosphomannomutase deficiency is the cause of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. FEBS letter 377:318-320 (1995)*

El defecto genético más frecuente es el PMM2-CDG o CDG1a, causado por mutaciones en el gen *PMM2* que codifica la enzima PMM2, responsable de la conversión de manosa-6-P en manosa-1-P. La deficiencia de la enzima PMM2 conduce a la producción disminuida de GDP-manosa y Dol-P-manosa, donadores de manosa en la biosíntesis de la cadena de azúcares o oligosacárido que se une a las proteínas. El gen *PMM2* se localiza en el cromosoma 16q13, tiene 8 exones y codifica una proteína de 246 aminoácidos. Probablemente ya hay más de 800 pacientes identificados a lo largo del mundo. Y se han descrito, 112 mutaciones diferentes (<https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/genesearch.php>) en el gen que causan enfermedad (Haeuptle and Henner 2009).



En el caso del PMM2-CDG (CDG1a) el locus cromosómico del gen es 16p13, esto significa que:

- ✓ Se localiza en el cromosoma 16
- ✓ En el brazo corto (p)
- ✓ En la banda 13 (esto representa la posición exacta en el brazo del cromosoma)

Figura 14. El gen *PMM2-CDG* (CDG1a) se localiza en el cromosoma 16q13, tiene 8 exones y codifica una proteína de 246 aminoácidos.

Hasta la fecha de hoy las mutaciones más frecuentes son p.R141H y p.F119L, representando alrededor del 88% de los alelos mutados; ambas probablemente son mutaciones fundadoras (son mutaciones que aparecen en el ADN de determinados individuos que son fundadores de una población distinta) en los países del norte de Europa (Bjursell et al. 1998). La mayoría de los pacientes PMM2-CDG son heterocigotos compuestos para las dos mutaciones, y la homocigosis para p.R141H u otras mutaciones que no presentan ninguna

actividad, nunca se han documentado, apoyando la hipótesis de que la combinación de dos mutaciones inactivadoras es letal (Schollen et al. 2000).

Un trabajo en colaboración entre Portugal y España, que incluía una serie de 66 pacientes de 58 familias PMM2-CDG se han identificado 30 mutaciones diferentes (Briones et al. 2002) (Pérez B et al, 2011). Al igual que en otras poblaciones Caucásicas, p.R141H es la mutación más frecuente (prevalencia 20.6%), pero menos que en otras series europeas, en las cuales esta mutación representa el 35-43% de los alelos de la enfermedad. Las siguientes mutaciones más frecuentes fueron las p.D65Y (10.3%) y p.T237M (prevalencia 7.6%), mientras que p.F119L y p.E139K, eran los cambios más frecuentes en las poblaciones Escandinavas y Francesas, respectivamente, y no fueron encontradas en la Península Ibérica. De las 30 mutaciones identificadas, trece sólo fueron documentados en los pacientes ibéricos PMM2-CDG. La mutación p.D65Y fue documentada en un estudio francés, en un paciente Portugués y una asociación haplotípica confirmó su origen Ibérica (Quelhas et al, 2007), y la mutación p.V44A fue identificada en un paciente Ecuatoriano con antecesores Españoles, añadiendo estas dos mutaciones a nuestro conjunto específico de mutaciones de poblaciones. El genotipo más frecuente es [p.R141H]+[p.T237M].

2. ¿Cuáles son las ventajas de conocer los genes implicados en el CDG?

La forma más frecuente de CDG es la PMM2-CDG (CDG1a), pero existen 50 enfermedades diferentes causadas por un defecto en la glicosilación de proteínas y/o lípidos, en algunos casos con características clínicas específicas, que deben ser bien diagnosticadas en los pacientes para poder aplicar un tratamiento y poder dar a la familia un asesoramiento genético adecuado a su enfermedad. En la actualidad hay identificados numerosos pacientes en los que se ha demostrado con pruebas bioquímicas de laboratorio que sufren un defecto en la glicosilación de proteínas en los que no se conoce el defecto genético concreto, son los denominados CDG-X. La comunidad científica (médicos, bioquímicos, genetistas etc...) está aunando esfuerzos con el objetivo de caracterizar el defecto genético preciso estudiando el ADN de los pacientes mediante técnicas de secuenciación masiva de todo el genoma o de las regiones que codifican para proteínas (exoma celular).

3. ¿Cuál es el papel del asesoramiento genético?

El asesoramiento o consejo genético debe ser un elemento importante en la atención sanitaria a los pacientes y familias que sufren o tienen riesgo de padecer una enfermedad de base genética, como es el caso de los CDG. El asesor o consejero debe asesorar sobre los riesgos de recurrencia de la enfermedad, las posibilidades de diagnóstico prenatal y las diferentes técnicas de reproducción asistida así como sobre la atención médica necesaria durante el desarrollo embrionario y fetal, en el niño y en el adulto con un CDG. La mayoría de los CDG se transmiten de padres a hijos de forma autosómica recesiva. Esto significa que los padres son portadores de la enfermedad pero no la sufren y que tienen un 25% de probabilidades de tener un hijo afecto en cada embarazo. Para poder realizar un diagnóstico prenatal genético en las primeras semanas de embarazo es necesario conocer con

antelación las mutaciones del caso afecto y de la herencia en sus padres El estudio genético en los padres es imprescindible ya que permite la caracterización de reordenamientos genómicos que no se detectan estudiando sólo al paciente. Una vez completado el estudio familiar se puede realizar diagnóstico prenatal de una forma rápida y fiable mediante el estudio de las mutaciones en células del feto o incluso diagnóstico genético preimplantación, analizando genéticamente los embriones e implantando sólo aquellos que no sean portadores de mutaciones.

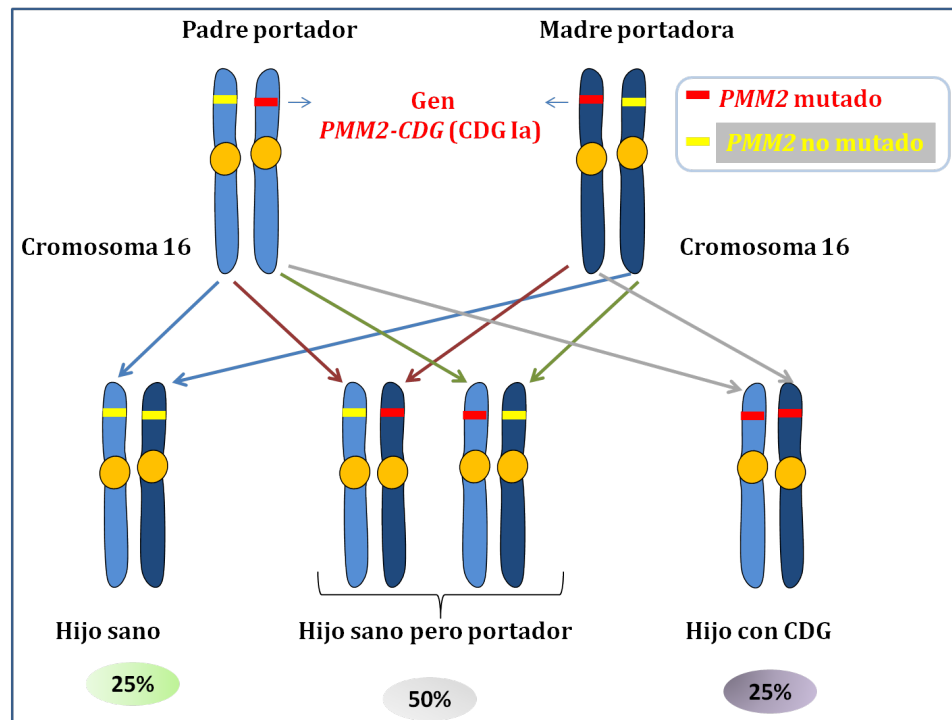


Figura 15. La mayoría de los CDG se transmiten de padres a hijos de forma autosómica recesiva. Esto significa que los padres son portadores de la enfermedad pero no la sufren y que tienen un 25% de probabilidades de tener un hijo afecto en cada embarazo.

4. ¿Cuál es la importancia de obtener la historia familiar de un paciente CDG en la mejora de la atención familiar?

La elaboración de la historia clínica de un paciente con sospecha de CDG es especialmente importante y se fundamenta en cinco componentes principales: La anamnesis o información surgida de la entrevista clínica proporcionada por los padres; la exploración o examen físico. Deben ser registrados peso, talla, índice de masa corporal y signos vitales; la exploración complementaria (pruebas o exámenes complementarios) de laboratorio, diagnóstico por imágenes y pruebas especiales de los laboratorios de genética bioquímica y genética molecular; el diagnóstico presuntivo basado en la información extraída del interrogatorio y exploración física, calificado de presuntivo ya que está sujeto a los resultados del laboratorio y de otras pruebas (p.e. estudios de imagen), así como a la propia evolución natural de la enfermedad; pronóstico y tratamiento. Con el transcurso del tiempo los datos surgidos de la enfermedad del paciente ayudan a comprender la variación de la historia natural de la enfermedad.

Además de los datos clínicos del paciente, la historia clínica debe incorporar datos de sus antecedentes personales y familiares, especialmente interesantes en el caso de enfermedades de base genética. Debe hacer constar el consentimiento informado de los padres dónde queda registrado y firmado su reconocimiento y aceptación sobre la situación de enfermedad de su hijo y participación en la toma de decisiones.

5. ¿Cómo puede ayudar la tecnología a hallar nuevos genes?

Una vez que los CDG se han clasificado en los dos grandes grupos CDG tipo I o CDG tipo II según el perfil alterado de sialotransferrina, es necesario asignar la enfermedad a los correspondientes defectos genéticos. Conocer el defecto genético concreto en este conjunto de enfermedades es muy complejo, ya que se postula que están implicados más de 500 locus y solo se conocen un 10%. Por ello, para la identificación de mutaciones y genes causantes de enfermedad, es de gran utilidad la implementación de las nuevas técnicas genómicas como son los arrays de genotipado o SNP arrays y la secuenciación masiva (Kuhlenbaumer y col 2011). Hasta ahora era muy costoso este tipo de secuenciación llamada de nueva generación, pero en la actualidad se considera coste efectivo el análisis de todos los genes implicados en la enfermedad mediante el estudio de todas las secuencias que codifican para proteínas. Incluso pronto será técnicamente más accesible el estudio del genoma completo.

6. ¿Sabemos si la CDG es más frecuente en Europa comparando con otros continentes?

Los CDG son un grupo de enfermedades genéticas de relativamente reciente caracterización. Ha sido a partir de los años 90 cuando se han empezado a identificar numerosos defectos genéticos que afectan a glicosilación y a diagnosticar un número creciente de pacientes en los que se desconocía cuál era el origen primario de su enfermedad. En Europa, gracias al empuje y dedicación de los Dres Jaak Jaeken y Gert Mathijis, se organizó una red de centros clínicos y laboratorios de diagnóstico e investigación, financiada por fondos europeos ("Congenital disorders of glycosylation: an European network for the advancement of the research, diagnosis and treatment of a growing group of rare disorders" **EUROGLYCANET** (2008-2010)) que ha permitido trabajar en colaboración para fomentar el estudio e investigación sobre estos defectos y sus posibles terapias y que ha contribuido muy notablemente a que se hayan diagnosticado un gran número de pacientes e identificado un gran número de defectos congénitos de glicosilación. También en Estados Unidos de América hay grupos clínicos y de investigación implicados en esta labor que colaboran estrechamente con Europa. Puede ser esta la razón por la que parezca que en Europa hay más pacientes con CDG. En concreto, la PMM2-CDG es una enfermedad pan-étnica, con pacientes de origen europeo, americano (norte y sur), asiáticos etc...Sin embargo, y hasta la fecha, parece que los defectos combinados de N y O-glicosilación por un defecto en alguna de las subunidades del complejo oligomérico de Golgi (COG) podrían ser más prevalentes en países de la cuenca mediterránea.



Representación geográfica de la red EUROGLYCANET

Figura 16. EUROGLYCANET: proyecto financiado por la Unión Europea y que ha permitido trabajar en colaboración para fomentar el estudio e investigación sobre estos defectos y sus posibles terapias y que ha contribuido muy notablemente a que se hayan diagnosticado un gran número de pacientes e identificado un gran número de defectos congénitos de glicosilación(Matthijs, G. (2005). "Research network: EUROGLYCANET: a European network focused on congenital disorders of glycosylation." *Eur J Hum Genet* **13**(4): 395-7).

Bibliografía.

- Jaeken, J. and Matthijs, G. (2009) From glycosylation to glycosylation diseases. *Biochim Biophys Acta*, 1792, 823.
- Haeuptle, M.A. and Hennet, T. (2009) Congenital disorders of glycosylation: an update on defects affecting the biosynthesis of dolichol-linked oligosaccharides. *Hum Mutat*, 30, 1628-1641
- Zeevaert, R., Foulquier, F., Jaeken, J. and Matthijs, G. (2008) Deficiencies in subunits of the Conserved Oligomeric Golgi (COG) complex define a novel group of Congenital Disorders of Glycosylation. *Mol Genet Metab*, 93, 15-21.
- Denecke, J. and Kranz, C. (2009) Hypoglycosylation due to dolichol metabolism defects. *Biochim Biophys Acta*, 1792, 888-895.
- Morava, E., Guillard, M., Lefeber, D.J. and Wevers, R.A. (2009) Autosomal recessive cutis laxa syndrome revisited. *Eur J Hum Genet*, 17, 1099-1110
- Bjursell C, Wahlstrom J, Berg K, Stibler H, Kristiansson B, Matthijs G, Martinsson T. 1998. Detailed mapping of the phosphomannomutase 2 (PMM2) gene and mutation detection enable improved analysis for Scandinavian CDG type I families. *Eur J Hum Genet* 6(6):603-11

Schollen E, Kjaergaard S, Legius E, Schwartz M, Matthijs G. 2000. Lack of Hardy-Weinberg equilibrium for the most prevalent PMM2 mutation in CDG-Ia (congenital disorders of glycosylation type Ia). *Eur J Hum Genet* 8(5):367-71

Briones P, Vilaseca MA, Schollen E, Ferrer I, Maties M, Busquets C, Artuch R, Gort L, Marco M, van Schaftingen E and others. 2002. Biochemical and molecular studies in 26 Spanish patients with congenital disorder of glycosylation type Ia. *J Inherit Metab Dis* 25(8):635-46

B. Pérez, P. Briones, D. Quelhas, R. Artuch, A.I. Vega, E. Quintana, L. Gort, M.J. Ecay, G. Matthijs, M. Ugarte, and C. Pérez-Cerdá. 2011. The Molecular Landscape of Phosphomannose Mutase Deficiency in Iberian Peninsula: Identification of 15 Population-Specific Mutations. *J Inherit Metab Dis On Line* DOI: 10.1007/8904_2011_26

Quelhas D, Quental R, Vilarinho L, Amorim A, Azevedo L. 2007. Congenital disorder of glycosylation type Ia: searching for the origin of common mutations in PMM2. *Ann Hum Genet* 71(Pt 3):348-53

Kuhlenbäumer G, Hullmann J, Appenzeller S. 2011. Novel genomic techniques open new avenues in the analysis of monogenic disorders. *Hum Mutat.* 2011 Feb;32(2):144-51. doi: 10.1002/humu.21400. Review.

CAPÍTULO 3. PMM2-CDG (CDGIIa): Manifestaciones clínicas y su manejo.

Introducción

Autor: Vanessa Ferreira, Ph.D. (Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras)

Revisión de la Traducción y contenido: Maria Antonia Vilaseca, Ph.D. (Guia Metabólica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España)

Ilustraciones: Vanessa Ferreira, Ph.D. (Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras)



Suat Eman / FreeDigitalPhotos.net

○ Carbohidratos también llamados Sacáridos, Glúcidos o azúcares

Es un término general que se aplica a los compuestos que se corresponden a la siguiente fórmula $C_nH_{2n}O_n$. Su papel biológico es en general muy importante ya que pueden tener funciones energéticas o estructurales:

- **Energéticas:** Constituyen un material energético de uso inmediato para los seres vivos, la glucosa por ejemplo. También pueden ser material de reserva como por ejemplo, el glucógeno.
- **Estructurales:** Por ejemplo la quitina es un componente de los artrópodos, o la condroitina es un elemento del tejido óseo, o el ácido hialurónico (es un componente con función estructural), etc.

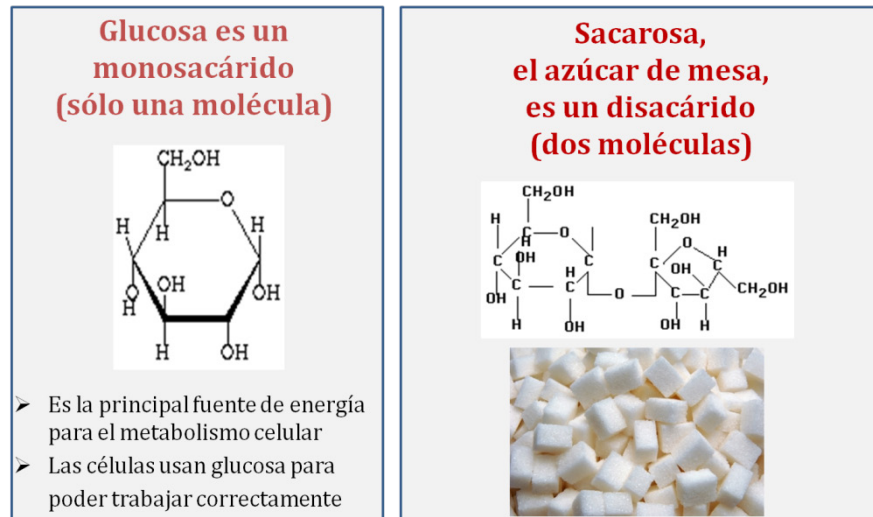


Figura 17. Los azúcares tienen funciones estructurales (glucosa) o energéticas (sacarosa).

○ **Glicosilación: por qué es tan importante?**

La transferencia correcta de glicanos (cadenas de azúcares), a las proteínas o lípidos es fundamental para su función biológica y las cadenas de azúcares actúan como bioseñales para la comunicación entre células, la señalización intracelular, el plegamiento de las proteínas o para proteínas diana. Teniendo en cuenta la gran importancia que tiene la glicosilación, no es sorprendente que la ruptura de la maquinaria de la glicosilación conlleve a enfermedades multisistémicas y serias.

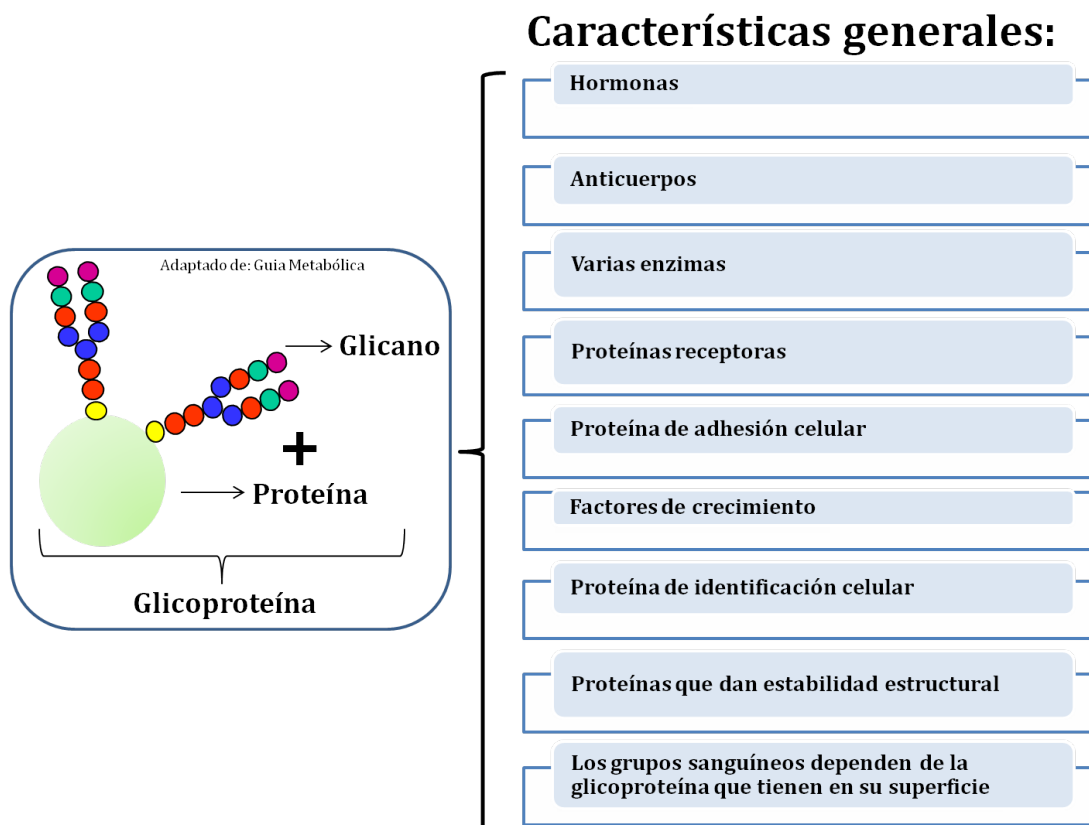


Figura 18. Las glicoproteínas y sus características generales.

○ Tipos de Glicosilación:

Dependiendo de cómo los carbohidratos (azúcares) se unen a las proteínas, hay dos tipos de glicosilación: la N-glicosilación y la O-glicosilación. En la N-glicosilación los oligosacáridos o glicanos (cadenas cortas de azúcares simples) están siempre unidos a un aminoácido llamado asparragina (ASN). La O-glicosilación está caracterizada por el ensamblaje de los glicanos y su unión al aminoácido serina o treonina de la proteína diana, o la unión del monosacárido (azúcar simple) a uno de estos aminoácidos.

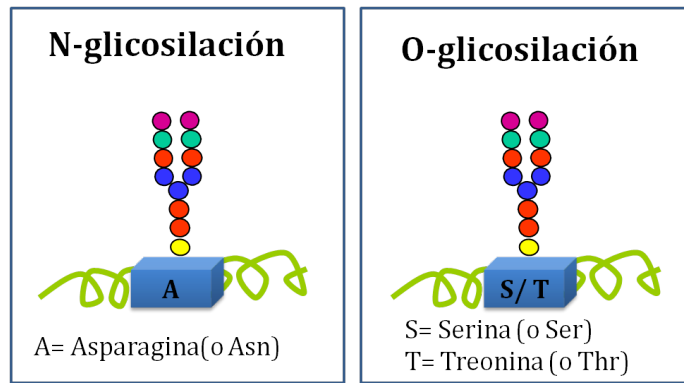


Figura 19. Los dos tipos de glicosilación: la N-glicosilación y la O-glicosilación.

○ *Cuántos casos CDG se conocen en todo el mundo?*

Autor: Profesor Jaak Jaeken, MD, Ph.D. (Center for Metabolic Disease, Katholieke Universiteit Leuven, Belgium)

Traducción: Vanessa Ferreira, Ph.D. (Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras)

Revisión de la Traducción y contenido: Belén Pérez Dueñas, MD, Ph.D. (Departamento de Neurología del Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España)

Existen alrededor de 600 pacientes publicados con defectos en la N-glicosilación de proteínas. Los pacientes publicados con defectos de la **O-glicosilación de proteínas** (Exostosis múltiple cartilaginosa, Síndrome Walker-Warburg, etc) y con defectos combinados de la N- y O- glicosilación son más escasos. Dado que se trata de un trastorno en continua expansión y que no existen estudios epidemiológicos, la incidencia exacta es desconocida, aunque se encuentra en el rango de lo que denominamos enfermedades raras.

CAPÍTULO 3.1. PMM2-CDG (CDG1a) desde un punto de vista neurológico



Parte I.

Autor: Jaak Jaeken, MD, Ph.D. (Center for Metabolic Disease, Katholieke Universiteit Leuven, Belgium)

Traducción: Vanessa Ferreira, Ph.D. (Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras)

Revisión de la traducción y contenido: Belén Pérez Dueñas, MD, Ph.D. (Departamento de Neurología del Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España)

1. Ataxia:

Definición: La ataxia es una consecuencia de la enfermedad del cerebro, especialmente del cerebelo, provocando una falta de coordinación de los movimientos de las extremidades y de la regulación de la postura corporal.

Tratamiento: No existe un medicamento específico para la ataxia. Diferente material ortopédico como andadores o férulas pueden ser útiles para conseguir una marcha asistida en pacientes con ataxia.

Mejora: Puesto que no hay mejora de la enfermedad del cerebro en CDG, no es de esperar una mejora significativa de la ataxia.

2. ¿Cuál es la diferencia entre convulsiones y epilepsia?

Las convulsiones son un tipo de crisis epiléptica que cursan con movimientos incontrolables (involuntarios). Sin embargo, algunas crisis epilépticas provocan exclusivamente una pérdida de la conciencia sin movimientos convulsivos. Lejos de este término existen las convulsiones febriles, que no se consideran dentro de los síndromes epilépticos.

3. ¿La dieta cetogénica ayuda a tratar pacientes CDG que tienen epilepsia?

Una dieta cetogénica es una dieta de difícil cumplimiento que puede ser probada en un número pequeño de pacientes CDG con epilepsia resistente a medicamentos. Es siempre una decisión médica. Sin embargo, por regla general

esto no se aplica a la clásica PMM2-CDG (CDG-Ia) dado que en la mayoría de casos la epilepsia se controla fácilmente con medicamentos.

4. Episodios stroke-like

4.1. Qué es un episodio stroke-like o un accidente vascular?

Un episodio stroke-like o infarto-like es un evento agudo que se parece mucho a un accidente vascular. Se trata de una pérdida súbita de consciencia debido a un trastorno vascular agudo causado por la ruptura de una arteria en el cerebro o su bloqueo mediante un coágulo sanguíneo (embolismo o trombosis); se piensa que en el CDG estos episodios son debidos a una hipercoagulabilidad sanguínea transitoria. Se puede presentar mediante diferentes formas: somnolencia, pérdida de consciencia, parálisis de un hemicuerpo (hemiparesia, hemiplegia) o de todo el cuerpo (tetraparesia, tetraplegia), pérdida de visión, etc.

4.2. ¿Cuál es la diferencia entre un episodio infarto-like y una crisis epiléptica?

Una crisis epiléptica es la expresión de la actividad eléctrica anómala en el cerebro, mientras que “infarto-like” se refiere a un problema vascular. En ambos casos pueden ocurrir síntomas similares, como convulsiones y pérdida de fuerza de un miembro.

4.3. Quién tiene más probabilidades de sufrir un episodio stroke-like o accidente cerebro vascular, y en qué momento pueden ocurrir?

En el campo del CDG, todos los pacientes PMM2-CDG (CDG-Ia) tienen un riesgo elevado de sufrir trombosis porque sus plaquetas sanguíneas tienen una tendencia para mantenerse juntas y unirse a las paredes de los vasos sanguíneos; para los demás pacientes CDG-I puede que este riesgo sea elevado pero esto no está aún bien establecido debido al bajo número de pacientes que conocemos hasta la fecha de hoy. Estos episodios tienden a ocurrir cuando hay una infección (viral o bacteriana); asimismo, estos episodios suelen ir acompañados de fiebre.

4.4 ¿Cuánto tiempo pueden durar estos episodios?

Estos episodios pueden durar horas, días y a veces más tiempo. Pero, lo positivo, es que en general son transitorios.

4.5. ¿Qué deben de hacer los padres en esos momentos?

Los padres deben de medir la temperatura corporal y dirigirse a su médico (u otro médico de un servicio de urgencias) para examinar su hijo lo antes posible para obtener el diagnóstico lo antes posible y tomar las medidas apropiadas.

4.6. ¿Hay alguna terapia para prevenir o ayudar en caso de un infarto-like o accidente vascular?

El tratamiento y la prevención médica son posibles, pero es una decisión del médico que tiene el paciente y que debe decidir sobre el tratamiento a emplear.

Parte II.

Autor: Belén Pérez Dueñas, MD, Ph.D. (Departamento de Neurología del Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España)

5. Neuropatía periférica:

Definición: Se trata de una lesión de los nervios periféricos que provoca una debilidad muscular y, como consecuencia, dificultades en la marcha, entre otras manifestaciones. En los defectos CDG-Ia, la neuropatía periférica aparece a partir de los primeros años de edad y posteriormente se suele estabilizar en la edad adulta.

Detección: Se detecta por la desaparición o disminución de los reflejos osteotendinosos en la exploración neurológica, así como por la debilidad muscular del paciente y por la atrofia de las masas musculares. El estudio neurofisiológico (electromiografía y neurografía) confirman el diagnóstico.

6. Atrofia cerebelar/hipoplasia

Los pacientes con defectos CDG suelen tener un defecto de formación del cerebelo, denominado hipoplasia. La estructura del cerebelo es más pequeña y menos diferenciada. Asimismo, los estudios histopatológicos y los estudios seriados de neuroimagen confirman que en algunos pacientes puede existir un componente de atrofia (pérdida neuronal) y gliosis reactiva añadido al defecto de formación. Solo en algunos pacientes la atrofia del cerebelo puede ser progresiva durante los primeros años de vida.

Como consecuencia del defecto de formación y/o pérdida neuronal del cerebelo, los pacientes presentan déficit cognitivo, disartria y ataxia cerebelosa.

7. ¿Por qué los pacientes CDG cuando están cansados, tiemblan más?

La gran mayoría de pacientes CDG padecen ataxia cerebelosa como consecuencia de las anomalías del cerebelo. Una manifestación de la ataxia es el retraso en los ítems de desarrollo motor, debido a la hipotonía y al déficit de equilibrio. Por tanto los niños sostienen la cabeza, logran sentarse, gatear y finalmente caminar en etapas mucho más tardías que los niños sanos. Asimismo, otra manifestación de la ataxia cerebelosa es el temblor intencional y la dismetría. El temblor empeora cuando el músculo está fatigado y, por tanto, cuando es lógico que los pacientes CDG tiemblan más después de un ejercicio físico.

8. ¿Por qué los pacientes CDG tienen dificultades para concentrarse cuando están haciendo determinada actividad?

Los pacientes CDG pueden tener una disfunción cognitiva de grado leve a severo según factores genéticos. La disfunción cognitiva global asocia dificultades

atencionales secundarias, entre otras manifestaciones. A nivel académico, esto condiciona un pobre rendimiento escolar. En actividades lúdicas es posible que la falta de atención unida a las dificultades motoras contra las que deben de luchar muchos niños sea la causa de una baja motivación y capacidad de esfuerzo.

CAPÍTULO 3.2. Gastroenterología y Hepatología.

Autor: Ruth García Romero, MD (Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil, Unidad de Enfermedades Metabólicas, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona)

Revisión del contenido: Belén Pérez Dueñas, MD, Ph.D. (Departamento de Neurología del Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España)



http://www.flickr.com/photos/hey__paul/6076537288/

1. ¿Porqué mi hijo no come, sólo bebe del biberón y con dificultades, además de tener falta de apetito y vomitar frecuentemente? ¿Qué debo hacer?

El CDG se asocia con frecuencia a fallo de medro. El fallo de medro es un cuadro clínico que ocurre en lactantes y niños pequeños caracterizado por una ingesta insuficiente con una curva de peso y a veces de talla no adecuados para su edad. No tiene una causa aparente y si no se trata puede llegar a la malnutrición. En el CDG las causas no están bien aclaradas y parecen ser múltiples.

Para favorecer el crecimiento en estos casos, se deben ofrecer comidas hipercalóricas, que en pequeñas cantidades concentren gran cantidad de nutrientes y calorías. Si no es suficiente se utilizarán fórmulas enterales como suplemento y si es insuficiente puede llegar a necesitar el uso de sonda nasogástrica o gastrostomía. Durante los primeros años de vida si existe malnutrición y/o reflujo gastro-esofágico pueden ser útiles las fórmulas elementales.

Si además el niño presenta reflujo gastro-esofágico puede empeorar más el crecimiento. Los vómitos ocasionan que el esófago esté expuesto al ácido del estómago provocando irritación de la mucosa (esofagitis). Esta esofagitis se

manifiesta como dolor, y en los lactantes como un rechazo a la ingesta debido al dolor que les causa comer.

En un fallo de medro que se acompaña de reflujo, siempre hay que intentar solucionar el reflujo, ya sea con medidas higiénico dietéticas (elevar cabecera de la cama, no acostarse después de comer, evitar la ingesta de irritantes..), con tratamiento médico (antiácidos, omeprazol, procinéticos..) y si fracasa, en último recurso con técnicas quirúrgicas (funduplicatura gástrica mediante técnica de Nissen).

Otra causa de rechazo del alimento puede ser la disfagia (dificultad para tragar los alimentos). Con frecuencia se asocia a pacientes neurológicos y en niños con hipotonía. Se sospecha en el paciente neurológico que presenta tos con la ingesta y síntomas respiratorios frecuentes, se asocia también a malnutrición. Según el tipo de disfagia se puede beneficiar con espesantes o con vías de nutrición artificial (sonda nasogástrica o gastrostomía).

2. Enteropatía por pérdida de proteína.

Definición:

Se caracteriza por una pérdida excesiva de proteínas por el intestino (heces) con una disminución de las proteínas en sangre. Se produce en el subtipo CDG-1b.

Síntomas:

El signo más relevante es el edema por hipoproteinemia (proteínas bajas en sangre debidas a la pérdida por heces). Diarrea y a veces dolor abdominal. Además orienta al diagnóstico la medida en heces de una proteína (alfa-1-antitripsina fecal) que suele estar aumentada.

En el CDG se produce por lesión de la mucosa por un desorden en la síntesis celular.

Tratamiento:

En CDG tipo Ib se corrige mediante la administración de manosa.

3. Reflujo

Definición:

Es el retorno sin esfuerzo del contenido gástrico a la boca, de forma esporádica y especialmente en el período posterior a la ingesta, que ocurre hasta el 18% de lactantes sanos. En niños con clínica neurológica es más frecuente debido a la hipotonía que suelen presentar. Cuando este fenómeno incrementa su frecuencia e intensidad, puede llegar a superar la capacidad defensiva de la mucosa del esófago y provocar una enfermedad por reflujo gastro-esofágico (ERGE), con síntomas variables: silentes o con repercusiones clínicas que no siempre se logran controlar con tratamiento médico, provocando a veces inflamación de la mucosa del esófago.

Síntomas:

Múltiples, pueden ser muy sutiles o muy evidentes: *Típicos:* Regurgitaciones, vómitos, sangrado con el vómito, cólicos, irritabilidad, llanto, fallo de medro, dolor torácico. *Otros atípicos:* procesos respiratorios crónicos, rumiación, alteraciones dentales.

Tratamiento:

- Consejos dietéticos: elevar la cabecera de la cama, no acostarse después de comer, no comidas irritantes, formulas hipo-alergénicas
- Tratamientos médicos: Antiácidos, supresores de ácido y procinéticos
- Quirúrgico (Nissen): si con las medidas anteriores no es suficiente y existe enfermedad por reflujo. La cirugía suele emplearse en niños que presentan síntomas tras el tratamiento médico o en los que no se puede llegar a retirar. La técnica más empleada es la *funduplicatura de Nissen*.

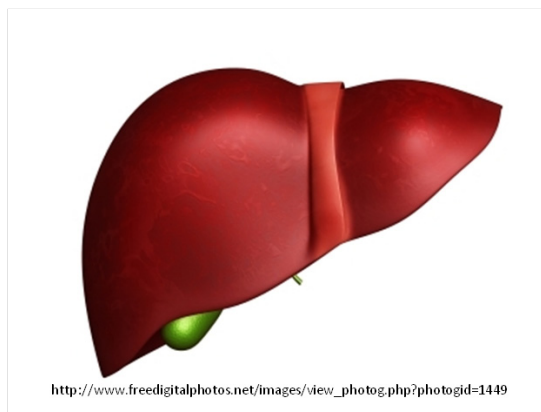
4. ¿Qué es una gastrostomía y en qué situaciones se usa?

Es la inserción de una sonda en el estómago desde la pared abdominal. Se coloca para asegurar la nutrición en pacientes con imposibilidad de alimentarse por la boca (por disfagia) o para asegurar un aporte de nutrientes adecuado. Es un método seguro que se considera de elección en situaciones de nutrición artificial prolongada (sonda nasogástrica), ya que previene las complicaciones más habituales de la sonda (obstrucción, recambios frecuentes..). Es de fácil manejo, lo que permite su uso correcto por parte de los cuidadores. En ocasiones la gastrostomía es una medida transitoria que puede retirarse cuando el problema médico que la indicó quede resuelto.

CAPÍTULO 3.3. El hígado.

Autor: Ruth García Romero, MD (Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil, Unidad de Enfermedades Metabólicas, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona)

Revisión: Belén Pérez Dueñas, MD, Ph.D. (Departamento de Neurología del Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España)



1. ¿Qué tipo de afectación hepática pueden presentar los pacientes CDG?

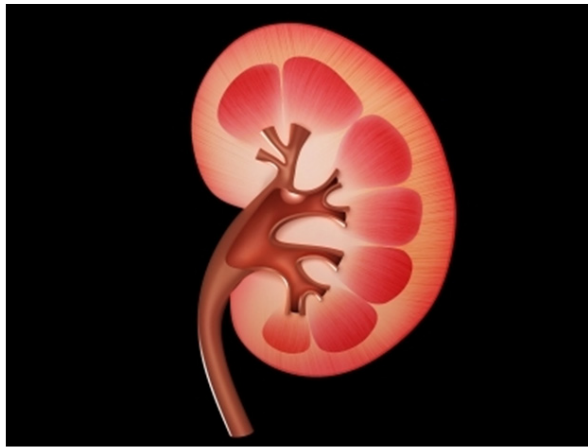
En el CDG existe una afectación multisistémica y afecta a diversos órganos y estructuras, una de ellas es el hígado. Muchos pacientes presentan hígado grande, fibrosis y afectación de la vía biliar. De momento no existe un tratamiento eficaz para la afectación hepática ya que no hay un tratamiento universal para la CDG (excepto en las formas Ib y IIc).

2. El CDG está considerado dentro del diagnóstico de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias que presentan las transaminasas elevadas?

La elevación de transaminasas en asociación con síntomas neurológicos, cutáneos o multiviscerales es sugestivo de este síndrome y debe ser investigado.

CAPÍTULO 3.4. El riñón.

Autor: Mercedes Serrano, MD, Ph.D. (Departamento de Neurología del Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España)



http://www.freedigitalphotos.net/images/view_photog.php?photogid=1449

En niños y lactantes, las hipercogenicidades bilaterales a nivel renal (aumentos de la señal renal vistos mediante ecografía) se pueden observar en gran cantidad de enfermedades médicas que incluyen algunos defectos del metabolismo. Las alteraciones renales se han descrito de forma infrecuente en pacientes con CDG en la edad pediátrica y nunca en la edad adulta. El hallazgo más frecuente es el aumento de señal en la ecografía que correspondería a la presencia de quistes o microquistes (pequeños quistes) que contrastaría con una función renal normal. Por otro lado, hay algunos artículos sobre pacientes que han desarrollado un síndrome nefrótico, enfermedad en la que hay una pérdida anormal de proteínas en la orina que puede lesionar los glomérulos (importantes unidades funcionales del riñón) y que requiere un tratamiento específico. El síndrome nefrótico puede aparecer con edemas y astenia (cansancio) de forma aguda o subaguda.

CAPÍTULO 3.5. Coagulopatía.

Autor: Profesor Jaak Jaeken, MD, Ph.D. (Center for Metabolic Disease, Katholieke Universiteit Leuven, Belgium)

Traducción: Vanessa Ferreira, Ph.D. (Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras)

Revisión de la traducción y contenido: Belén Pérez Dueñas, MD, Ph.D. (Departamento de Neurología del Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España)

1. El nivel bajo de plaquetas está relacionado con CDG?

Por regla general las plaquetas bajas no son una característica del CDG.

2. ¿Es peligroso darle aspirina a un paciente CDG? O Anti-inflamatorios?

En general, no es más peligroso dar aspirina o un antiinflamatorio a los pacientes CDG que a la población general. Dosis bajas de aspirina son útiles como terapia preventiva en pacientes con frecuentes episodios stroke-like. El **médico** es quien debe decidir cuándo iniciarlo y, en qué dosis.

3. ¿Qué debe comprobarse si un paciente con CDG tiene que someterse a cirugía?

Deben medirse el número de plaquetas, la función plaquetaria y las concentraciones de los factores pro-coagulantes y anti-coagulantes que suelen estar alterados en los CDG.

4. ¿Cuáles son los signos de trombosis venosa profunda (TVP)?

La TVP es la formación de un coágulo sanguíneo en una vena profunda, generalmente en una pierna. Puede causar dolor e hinchazón. El coágulo de sangre también puede separarse de la pared del vaso y circular hacia otros órganos causando daño (por ejemplo a los pulmones).

5. ¿Cómo se manifiestan los trastornos de la coagulación y cómo manejarlos?

La manifestación de un trastorno de la coagulación depende, por supuesto, del lugar de la isquemia y/o hemorragia. Por ejemplo, cuando el sangrado se produce en el cerebro, puede causar parálisis de los miembros (en el lado opuesto), convulsiones, pérdida del habla y/o pérdida de conocimiento. Por normal general es preciso una hospitalización urgente para su manejo. Los fármacos necesarios para el manejo agudo varían en función del tipo de accidente vascular y son siempre decisión del equipo médico.

6. ¿Qué factores de coagulación deben de ser controlados? Y, ¿con qué frecuencia?

Los factores de coagulación que más se afectan en los PMM2-CDG (CDG-Ia) son el factor XI, antitrombina III, proteína C y proteína S. Es importante su determinación en situaciones de riesgo como son una inmovilización prolongada, una cirugía, o para decidir el uso de fármacos que tengan efectos secundarios en la coagulación.

CAPÍTULO 3.6. Endocrinología.

Autor: Profesor Jaak Jaeken, MD, Ph.D. (Center for Metabolic Disease, Katholieke Universiteit Leuven, Belgium)

Traducción: Vanessa Ferreira, Ph.D. (Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras)

Revisión de la traducción y contenido: Belén Pérez Dueñas, MD, Ph.D. (Departamento de Neurología del Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España)

1. La Tiroides

○ Definición:

La glándula de la tiroides secreta hormonas que son muy importantes para varias funciones como por ejemplo el crecimiento y el desarrollo psicomotor.

○ ¿Por qué los test de la función tiroidea son frecuentemente anómalos en el caso de los niños PMM2-CDG (CDG1a)?

Porque el transportador de la hormona tiroidea (denominado TBG: thyroxin binding globulin) está glicosilado y los defectos de la glicosilación pueden alterar su función transportadora.

○ ¿Cómo se diagnostica?

Determinando las concentraciones de hormonas tiroideas en la sangre.

○ ¿Hay alguna medicación recomendada?

En general, estos pacientes no deben de ser tratados ya que la hormona “activa” es normal. La hormona que es transportada por TBG no es activa.

2. Hormona de crecimiento

○ ¿Debe de ser suministrada? Y, ¿en qué momento?

La hormona del crecimiento solo debe ser administrada en casos particulares por decisión de un especialista en endocrinología, cuando exista un retraso en el crecimiento.

○ ¿Teniendo en cuenta que muchas hormonas son glicosiladas o transportadas por proteínas glicosiladas, cómo afecta la pubertad y sus cambios hormonales a los pacientes CDG?

Los pacientes PMM2-CDG (CDG1a) pueden tener un defecto del desarrollo de las gónadas, es decir, de los órganos sexuales. Con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, esto conlleva una falta de desarrollo de caracteres sexuales secundarios.

- **¿Qué ocurre si un paciente CDG tiene problemas de desarrollo pero los niveles plasmáticos de estas hormonas no están deficientes?**

El paciente puede desarrollar enanismo (estatura baja).

- **¿Teniendo en cuenta que el Comité de Ética sólo aprueba el suministro de estas hormonas, cuando sus niveles están bajos en el plasma, cómo actuaría este comité en el caso de un paciente cuya condición hace que estos parámetros estén bajos?**

El comité de Ética no dará la aprobación ya que los test de la hormona de crecimiento no estarán alterados.

- **¿Durante la pubertad, hay cambios de actitud y de humor más acusados?**

Según mi experiencia, los cambios de humor y actitud generalmente no son diferentes a los de los pacientes en pubertad que no tienen CDG.

3. Los niveles de azúcares

- **Los pacientes CDG ¿suelen tener los niveles de azúcar bajos?**

Las hipoglucemias son muy frecuentes en los MPI-CDG (CDG-Ib). En los PMM-CDG (CDG-Ia) también pueden encontrarse transitoriamente descensos de azúcar en la sangre. El origen es multifactorial y son más vulnerables los pacientes que presentan falta de medro.

- **¿Cómo se detectan los niveles de azúcar bajos?**

Se puede manifestar como somnolencia, o incluso pérdida de conocimiento. Otro síntoma son las convulsiones.

- **¿Cómo se trata esta manifestación clínica?**

Primeramente, se debe evaluar si los niveles de la glucosa son realmente bajos (utilizando un medidor adecuado). El tratamiento consiste en la administración de glucosa vía oral (en caso de que el paciente sea capaz de beberlo), o administración por la vía intravenosa (esto debe de ser realizado en el hospital).

4. Hiperinsulinismo

¿El Hiperinsulinismo puede afectar mi hijo? Y, ¿cómo se detecta?

En MPI-CDG (CDG-Ib) el hiperinsulinismo puede causar un descenso en los niveles de azúcar en la sangre (leer el apartado sobre los bajos niveles de azúcar). Se detecta evaluando el nivel de insulina en la sangre que es mucho más informativo que el nivel de azúcar en la sangre.

CAPÍTULO 3.7. Las manifestaciones oftalmológicas de los Defectos Congénitos de la Glicosilación (CDG).

Autor: Daisy Rymen (estudiante de Doctorado cuyo tema es CDG), Centro de Genética Humana, Laboratorio del Profesor Gert Matthijs de la Universidad Católica de Leuven, Bélgica).

Traducción: Vanessa Ferreira, Ph.D. (Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras)

Revisión de la traducción y contenido: Profesor Jaak Jaeken, MD, Ph.D. (Center for Metabolic Disease, Katholieke Universiteit Leuven, Belgium) y Belén Pérez-Dueñas, MD, Ph.D. (Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona)

1. Introducción

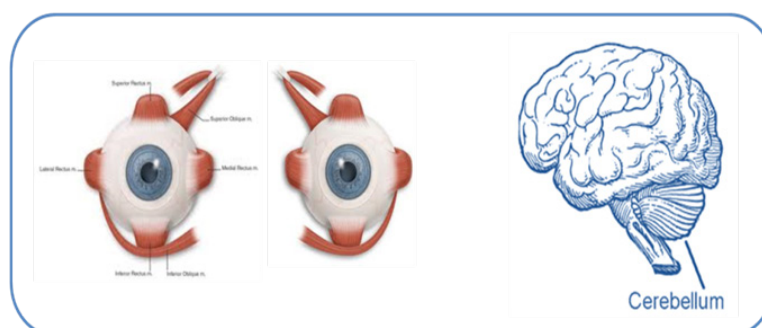
Frecuentemente, en pacientes con Defectos Congénitos de la Glicosilación (CDG) se encuentran problemas oftalmológicos. Los hallazgos más documentados se resumen en la **tabla 1**:

Tabla 1: Hallazgos relacionados con el aspecto oftalmológico en pacientes CDG

Estrabismo
Retinitis pigmentosa
Nistagmos
Defectos de refracción

Para poder entender estas anomalías oftalmológicas, es importante saber cómo se procesa la visión. ¿**Qué pasa cuando miramos hacia un objeto?**

Primero movemos los ojos para fijarnos en un objeto. Haciendo esto nuestros **músculos extra-oculares** tienen que trabajar juntos de una forma extremadamente coordinada. Estos músculos pueden realizar esta difícil tarea bajo el mando del cerebelo (**Figura 20**).

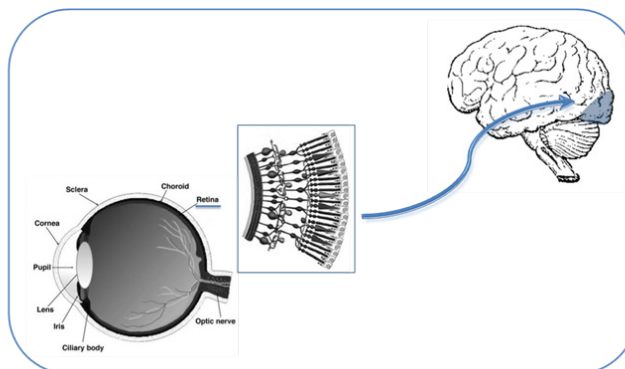


<http://www.marineyes.com/anatomy/muscles.html>
http://www.psychwww.com/intropsych/ch02_human_nervous_system/cerebellum.html

Figura 20. Primero movemos los ojos para fijarnos en un objeto. Haciendo esto nuestros **músculos extra-oculares** tienen que trabajar juntos de una forma extremadamente coordinada.

En seguida, el objeto es proyectado en la *retina*, una capa de tejido muy especializada (los fotorreceptores) en la parte de atrás del ojo. La *mácula*, el punto dónde se alcanza la mejor visión, está localizado en el centro de la retina. Cuando nos fijamos en un objeto, tenemos como objetivo proyectarlo en la *mácula*.

La visión sólo es posible, cuando el cerebro es capaz de interpretar la información enviada por los dos ojos, dando la sensación de percepción de la profundidad. Cuando la información de ambos ojos no se correlacione, el cerebro suprimirá la visión en un ojo, y la percepción de la profundidad se perderá (**Figura 21**).



Webvision: The Organization of the Retina and Visual System, Edited by Helga Kolb, Eduardo Fernandez, and Ralph Nelson.

Figura 21. La *retina*, una capa de tejido muy especializada (los fotorreceptores) en la parte de atrás del ojo.

2. Estrabismo

Definición

El estrabismo es una anomalía del alineamiento ocular. Normalmente, ambos ojos miran en la misma dirección. Este no es el caso en un niño/a con estrabismo. El ojo puede desviarse hacia cualquier dirección (**Tabla 2**). El estrabismo puede estar presente en un ojo o en ambos ojos. La condición puede ser intermitente o constante. El estrabismo antes de los tres meses de edad puede ser normal y se puede resolver espontáneamente.

Hay dos hipótesis formuladas relativamente sobre por qué el estrabismo se manifiesta en los pacientes CDG:

1. Debido a la debilidad muscular general, es decir, el músculo es demasiado débil para ir hacia la posición correcta.
2. Como consecuencia de la hipoplasia cerebelar, es decir, el músculo no recibe las órdenes adecuadas.

Síntomas

Cuando el estrabismo es intermitente, el paciente puede experimentar diplopía (visión doble). Cuando el estrabismo es constante y el tratamiento aún no se ha iniciado, el niño/a puede perder la habilidad para la percepción de profundidad. Debido a que el cerebro, suprime las imágenes enviadas por el ojo divergente, este ojo se convertirá funcionalmente en ciego (*ambliopía*).

Tratamiento

El estrabismo puede ser corregido cuando se logra un tratamiento en edades jóvenes: gafas, parches para los ojos, determinados fármacos (infiltraciones con toxina botulínica) y cuando estas medidas fallan, se puede realizar cirugía (**Figura 22**). Cuando ya hay una pérdida de función (pérdida de la percepción de profundidad o ambliopía), la cirugía no restablecerá estas funciones. En este caso, la cirugía tendría únicamente razones estéticas.

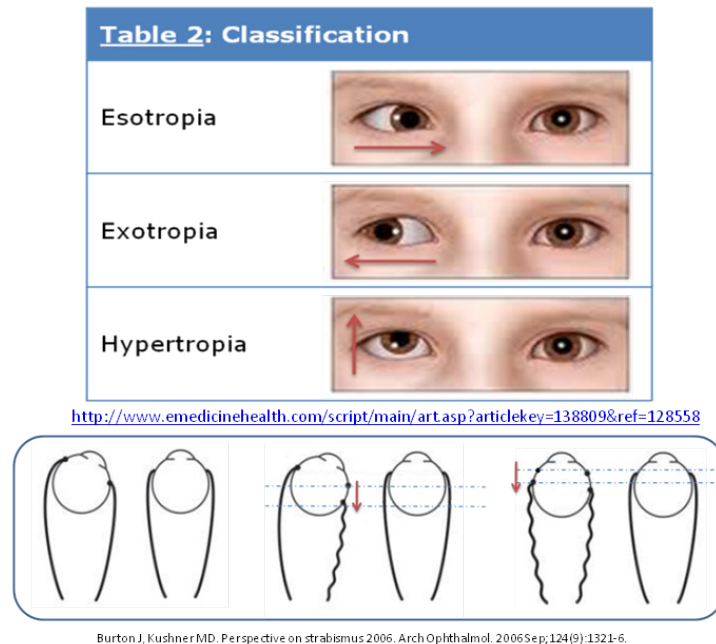


Figura 22. El estrabismo.

3. La Retinitis Pigmentaria

Definición

La retinitis pigmentaria supone la degeneración progresiva de la retina con la consecutiva pérdida de visión. Más específicamente, se define por una pérdida de fotorreceptores con depósitos de pigmentos en la retina. Se puede asumir, que la retinopatía en los pacientes CDG es causada por el defecto en la glicosilación, dentro de determinadas partes de la retina. La degeneración empieza en la periferia de la retina, dirigiéndose hacia el centro de la mácula (**Figura 23**). Inicialmente, sólo la visión periférica está comprometida, conllevando a que el paciente vea como por un túnel. Esto significa que el paciente sólo puede ver cosas que ocurren justo delante de él, y no ve las cosas que ocurren a los lados. Es comparable a estar mirando a través de un tubo muy estrecho (**Figura 23**). Cuando la enfermedad avanza, la visión central también puede verse comprometida, conduciendo a una pérdida de visión y eventualmente a una ceguera total.

Síntomas

La primera manifestación clínica de la retinitis pigmentaria es la falta de visión nocturna, relacionada con la destrucción de fotorreceptores. Pronto se produce una pérdida de visión periférica progresiva, conduciendo a una visión en túnel (**Figura**

5). Inicialmente, los pacientes y sus cuidadores no son conscientes de este problema, porque no hay un impacto funcional. Es importante recordar que la ceguera nocturna y la pérdida de visión periférica pueden conllevar ansiedad, porque el paciente no es consciente de lo que le ocurre. Finalmente, la enfermedad puede disminuir la visión o conllevar ceguera, pero no todos los pacientes progresan hacia este estadio.

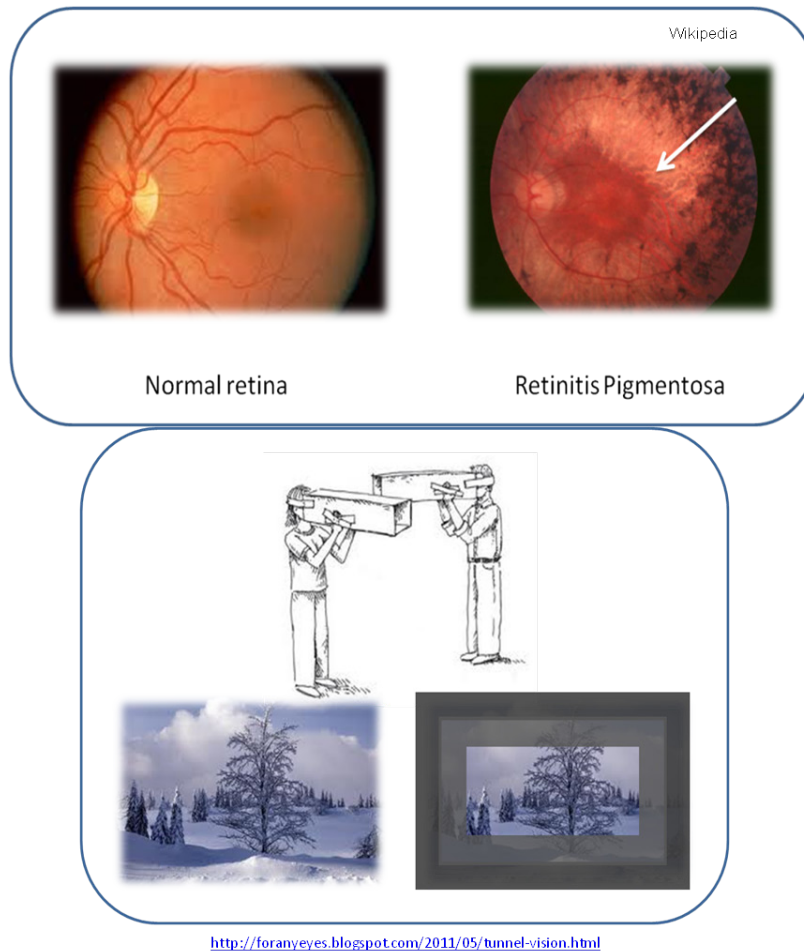


Figura 23. La retinitis pigmentaria supone la degeneración progresiva de la retina con la consecutiva pérdida de visión. Más específicamente, se define por una pérdida de fotorreceptores con depósitos de pigmentos en la retina.

La *fotofobia* (es decir, la luz molesta los ojos), y las *cataratas* (es decir, las lentes del ojo se ensombrecen o aparecen nubladas) pueden también desarrollarse. Debido al hecho de que las cataratas pueden conllevar una disminución de la visión central, deben de ser corregidas quirúrgicamente.

Tratamiento

Hasta la fecha no se tiene conocimiento de ningún tratamiento.

4. Nistagmo

Definición

El Nistagmo es una oscilación rítmica, involuntaria de uno o ambos ojos. Puede ocurrir continuamente o de forma intermitente. También puede ser

producido por determinadas “**maniobras**” (una determinada posición de la cabeza, mirar fijamente en una dirección...). Uno puede asumir que en los pacientes CDG, el nistagmo es debido a un defecto cerebeloso.

Síntomas

Como el paciente no es capaz de fijarse en un objeto, puede experimentar una visión borrosa. El paciente puede posicionar la cabeza de forma extraña para minimizar el nistagmo.

Tratamiento

La cirugía puede cambiar las posiciones de los músculos extra-oculares, y la posición de la mirada haciendo que el nistagmo disminuya o desaparezca. Sin embargo, el nistagmo seguirá ocurriendo al mirar lateralmente.

5. Defectos de refracción

Definición

Un error de refracción está presente cuando un objeto no es proyectado de forma definida en la retina. Los pacientes con miopía no son capaces de ver las cosas que se encuentran lejos de forma definida. En esta condición el ojo es muy largo y, como consecuencia, el punto de enfoque queda por delante de la retina, en lugar de estar en la retina (**Figura 24**).

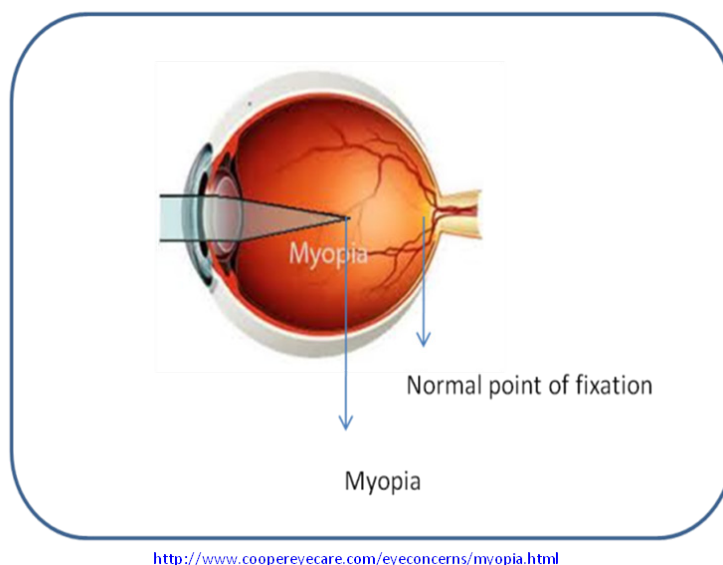


Figura 24. Un error de refracción está presente cuando un objeto no es proyectado de forma definida en la retina.

En pacientes CDG, la miopía es el error refractivo más común. Podemos pensar, que tal vez se debe al hecho de que haya una reducción en la glicosilación y la pared del ojo sea menos firme o sólida, conllevando la elongación del ojo. Esta hipótesis aún no está probada.

Tratamiento

Gafas.

6. Conclusión

La alta prevalencia de anomalías oftalmológicas en los CDG pone de relieve la importancia de un análisis oftalmológico. Se recomienda una evaluación anual.

CAPÍTULO 3.8. Problemas ortopédicos de la CDG tipo I.

Autor: Luis Terricabras Carol, MD, Ph.D. (Médico especialista en Traumatología y Ortopedia. Director del Grupo de Ortopedia Infantil Dr. Terricabras del Centro Médico Teknon. Médico Adjunto Consultor del Hospital Universitario Sant Joan de Déu de Barcelona.).

El niño no es un adulto en pequeño, no presentamos la misma morfología cuando nacemos que en la vida adulta. Por este motivo desde la gestación el cuerpo se va modificando hasta llegar a la vida adulta, aunque es sistema músculo esquelético también se irá modificando con el transcurso de los años en la vida adulta. El recién nacido presenta una proporción de las extremidades y de la cabeza distinta a la edad adulta y la forma y consistencia de los huesos también son diferentes, incluso la marcha no es considerada como una marcha “adulta” hasta los 3 años de edad. Así todo lo que interfiera en un desarrollo normal del aparato locomotor ocasionará un crecimiento distinto de los huesos, articulaciones e incluso de los músculos (incluidos los tendones, fascias aponeurosis etc.). Por ejemplo el fémur si no tiene la carga suficiente (no andar) y la musculatura pelvítrocanterea es insuficiente provocará una coxa valga, un desarrollo insuficiente del acetábulo favoreciendo la subluxación y luxación de la articulación coxo-femoral etc.

Si el esqueleto humano no trabaja lo suficiente por falta de la bipedestación y deambulación (ponerse de pie y andar) favorecerá la **Osteopenia** que es una condición precursora a la osteoporosis. La Osteopenia es una disminución en la densidad mineral ósea, regulada por múltiples factores endocrinos, renales, alimentarios y mecánicos (los astronautas en el espacio por falta de gravedad pueden tener Osteopenia si no hacen ejercicios específicos. Un hueso cuando es inmovilizado por una fractura si no tiene carga desarrolla una Osteopenia). Desde un punto de vista ortopédico para evitar en lo posible la Osteopenia y secundariamente la osteoporosis es muy importante la carga y la deambulación para que el sistema músculo esquelético trabaje lo máximo posible y este hueso se mineralice al máximo.

La columna vertebral en el plano frontal es recta si se inclina lateralmente sin rotación se denomina **actitud escoliótica**, para ello es necesario que no exista una rotación de los cuerpos vertebrales. Una actitud escoliótica se produce cuando hay una disimetría entre ambas extremidades inferiores (por ejemplo al tener una pierna más corta que la otra) o si al estar sentados hay una oblicuidad pélvica (las dos nalgas no están completamente simétricas y la pelvis de un lado se levanta más que la del otro lado). Si la musculatura paravertebral no se contrae de forma simétrica también puede ocasionar una actitud escoliótica. Para corregir la actitud

escoliótica puede ser de utilidad la colocación de alzas en los pies, asientos moldeados, sillas de ruedas con buenos soportes laterales etc.

La escoliosis es una desviación de la columna vertebral pero con rotación de los cuerpos vertebrales, es por lo tanto una deformidad estructurada que en algunos casos es evolutiva. Las alzas y los asientos moldeados son de menos utilidad y solo sirven en algunos para compensar el centro de gravedad. En algunos procesos puede ser de utilidad los corsés y en situaciones extremas cuando la deformidad es muy importante se precisa de cirugía (fusión de la columna vertebral para compensar la columna y evitar el aumento progresivo de la deformidad).

Si miramos la columna vertebral de perfil en la región dorsal existe una curvatura hacia delante denominada **Cifosis**, esta curvatura puede ser superior a lo normal ocasionando importantes problemas respiratorios, dolores músculo esqueléticos en esta zona e incluso problemas de alimentación. En la región lumbar existe una curvatura en sentido inverso denominada **Lordosis**, si esta aumentada se denomina **hiperlordosis** ocasionando principalmente importantes dolores y dificultando la buena posición de la pelvis en bipedestación.

La acumulación de glicosaminoglicanos subdegradados en el tejido conectivo produce un amplio rango de problemas músculo esqueléticos. El desarrollo de los huesos y articulaciones no es el fisiológico.

La disostosis múltiple, es un grupo de anomalías esqueléticas generalizadas, Los hallazgos radiográficos de la disostosis múltiple incluyen los siguientes:

- bóveda craneal engrosada, frecuentemente con craniosinostosis
- silla turca en forma de J
- separación anormal de los dientes y displasia odontoide
- hipoplasia anterior de las vértebras lumbares con cifosis
- vértebras ovoides y en forma de pico
- clavículas cortas y gruesas
- costillas en forma de remo, estrechas en el extremo vertebral y extremos esternales anchos
- inclinación de las epífisis radial y ulnar
- huesos largos con diáfisis agrandadas y metáfisis irregulares
- pelvis displásica con hipoplasia acetabular y alas ilíacas pequeñas y acampanadas

Comúnmente, el movimiento de las articulaciones, especialmente las rodillas, cadera y codos, se vuelve restringido durante los primeros años de vida, provocando que los pacientes adopten una postura encorvada con rodillas flexionadas, flexión de caderas y colocación de los pies en forma de equino o en ocasiones en talo. También desarrollan las típicas contracturas en flexión de la mano. La disminución en la movilidad articular se debe además de los cambios esqueléticos a contracturas y fibrosis de los tendones, ligamentos y tejido blando. Por este motivo en algunas ocasiones precisan de alargamientos de partes blandas (tendones y aponeurosis) y en otras ocasiones de correcciones articulares de

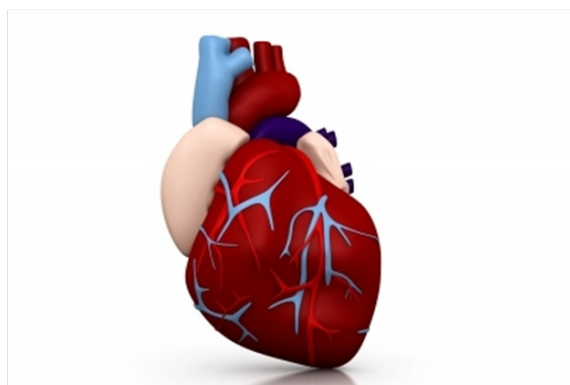
forma quirúrgica si no se ha podido mantener mediante rehabilitación y con ortesis.

El pie si no está equilibrado tanto desde un punto de vista óseo como músculo tendinoso puede provocar un apoyo plantar incorrecto e incluso deformidades principalmente en equino, equino varo (colocar el pie en punta , con desviación hacia adentro) cavo o cavo-varo (exceso de puente, con deformidad hacia adentro) o otras deformidades más complejas.

En el niño cuando se inician estas deformidades son de utilidad ortesis para su control (férulas tipo DAFO etc.)Si la deformidad va en aumento y dificulta la bipedestación y la colocación del calzado a veces hemos de recurrir a la cirugía.

CAPÍTULO 3.9. La cardiopatía en CDG.

Autor: Mario Sanz Cuesta, MD (Servicio de Pediatría, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat).



http://www.freedigitalphotos.net/images/view_photog.php?photogid=2888

1.- Introducción

El corazón, y en concreto el músculo cardíaco (de ahí el nombre de *miocardiopatía*), puede estar afectado en algunos pacientes con CDG. Al resultar un órgano vital su afectación condiciona la calidad de vida del paciente, así como su esperanza de vida. Suele manifestarse en los dos primeros años de vida, siendo muy frecuente la afectación precoz, en los primeros meses.

2.- Tipos de miocardiopatía

Existen dos formas básicas, la dilatada y la hipertrófica. Cada una de ellas afecta predominantemente a uno de los dos momentos del ciclo cardíaco, la contracción y la relajación. En la forma hipertrófica el músculo cardíaco incrementa su grosor por encima de lo normal, lo que produce una contracción vigorosa pero afecta a su capacidad de relajación. En la miocardiopatía dilatada existe una dilatación del corazón, que progresivamente se debilita y deteriora su capacidad de contracción.

No se ha encontrado una asociación entre el tipo de trastorno de glicosilación y cualquiera de ellas. Por tanto, por lo que sabemos hasta ahora, no se puede predecir si un paciente con un trastorno de la glicosilación concreto padecerá o no afectación cardíaca y, en caso afirmativo, si presentará uno u otro tipo.

3.- Manifestaciones en el paciente

En ambos casos se produce deterioro progresivo de la función cardíaca que provoca manifestaciones tales como escasa ganancia de peso, fatiga con la alimentación, palidez, bajo tono y debilidad musculares, dificultad respiratoria o irritabilidad.

4.- Tratamiento

Ninguno de los dos tipos tiene tratamiento curativo. Si bien se utilizan diversos tipos de medicación para intentar paliar los síntomas, no frenan la evolución de la enfermedad. En el caso concreto de algunos tipos de arritmia (un funcionamiento eléctrico incorrecto del corazón) puede estar indicada la colocación de un marcapasos, un pequeño aparato implantado en el pecho bajo la piel del paciente.

5.- Derrame pleural en CDG

Una de las consecuencias del deterioro de la función cardiaca, sobre todo en el caso de la miocardiopatía dilatada, es la congestión venosa, que consiste en el estancamiento de la sangre en los pulmones y en las venas del resto del cuerpo y que es responsable de algunas de las manifestaciones arriba descritas. En ocasiones, dicho estancamiento favorece que parte del contenido de los vasos sanguíneos (fundamentalmente agua y sales), pueda salir de éstos y alojarse en otras cavidades, como alrededor de los pulmones (derrame pleural) o del corazón (derrame pericárdico). La aparición de dicho derrame también puede producirse por otras causas no relacionadas con el corazón que han de descartarse antes de administrar el tratamiento más adecuado. El derrame pericárdico de causa cardiaca se trata con fármacos que favorecen la eliminación de agua y sales (diuréticos) y otros que mejoran (inotrópicos) o favorecen (vasodilatadores) la función del corazón.

CAPÍTULO 3.10. Ginecología

Autor: Mercedes Pineda, MD, Ph.D. (Departamento de Neuropediatría del Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España)

1. ¿En qué momento una niña CDG debe tomar medicación para poder tener la menstruación? ¿Es posible que una niña CDG tenga la regla de forma natural?

Una niña CDG, puede tener la regla de forma natural. El ginecólogo debe decidir el tipo de tratamiento una vez realizado un análisis endocrinológico completo y una ecografía abdominal.

2. Si los ovarios no están desarrollados es posible tener reglas esporádicas?

Sí, es posible tener reglas esporádicas, pero no hay que hacer nada en especial.

3. Qué se debe de hacer cuando llega la menstruación?

Lo mismo que en una niña normal. Si son muy abundantes se debe consultar con el ginecólogo.

Se debe tener en cuenta que en ocasiones las menstruaciones pueden ser dolorosas y las pacientes no saben expresarlo. Debemos tener en cuenta que pueden precisar analgésicos al igual que las niñas en la población normal.

4. ¿Por qué los CDG adultos tienen infecciones repetidas del tracto urinario con fiebre alta?

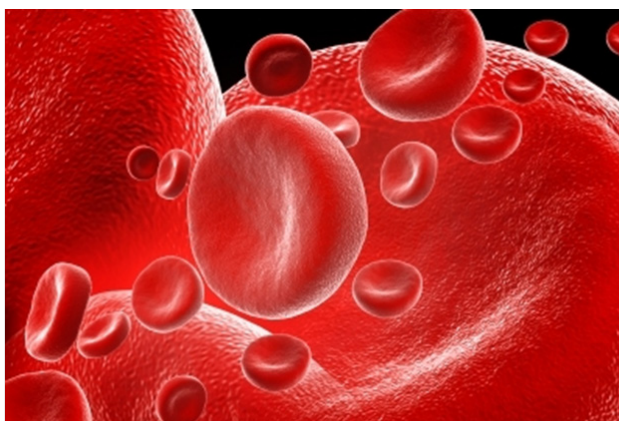
Si los adultos CDG son incontinentes, las infecciones urinarias son frecuentes, con encefalopatías severas.

CAPÍTULO 3.11. Hematología.

Autor: Donna Krasnewich MD, Ph.D. (Directora de Programa en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas Generales, EUA)

Traducción: Vanessa Ferreira, Ph.D. (Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras)

Revisión de la traducción y contenido: Belén Pérez-Dueñas, MD, Ph.D. (Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona)



http://www.freedigitalphotos.net/images/view_photog.php?photogid=721

1. ¿Qué parámetros deben de ser analizados por un hematólogo? Y, ¿con qué frecuencia deben de ser realizados?

En los niños y adultos CDG, puede que haya diferencias en el nivel de las proteínas sanguíneas, o en los factores que ayudan la coagulación de la sangre ayudando la sangre a romper esos coágulos.

Los factores de coagulación son numerosos y son responsables de la coagulación de la sangre. En los CDG esos factores son bajos y pueden contribuir a la dificultad de la sangre para coagular. Generalmente, no son un problema para la vida diaria pero los niños y adultos que tengan que sufrir una cirugía o hayan sufrido un trauma conocer el estado de los factores de coagulación es importante para el equipo médico. Asimismo, es importante que los hematólogos conozcan el nivel basal de al menos uno de los factores de coagulación. Los niveles del factor IX generalmente están disponibles en la mayoría de los laboratorios y se espera que sean bajos en los pacientes CDG. Una vez que se documenten los niveles del Factor IX, nada tiene que ser hecho, salvo en caso de cirugía. En este caso, el cirujano debe tener en cuenta los bajos niveles durante el trabajo pre-operatorio y en caso de hemorragias debería ser utilizado plasma congelado fresco. Los niveles de los factores de coagulación pueden ser evaluados bianualmente, pero en general no se espera que cambien con la edad.

Hay tres factores sanguíneos, la Proteína C, la Proteína S y la Antitrombina III, implicadas en la ruptura de factores de coagulación. En los pacientes CDG estas tres proteínas también pueden ser bajas lo que significa que la sangre puede

coagular en momentos equivocados y en los sitios no adecuados, bloqueando la fluidez de la sangre. A pesar de no ser frecuente, los cuidadores de las personas con CDG deben conocer los signos y síntomas de una **trombosis venosa profunda (TVF)** que se considera una emergencia médica. Las señales de trombosis venosa profunda incluyen hinchazón, especialmente en las piernas, dolores o sensibilidad y calor al tocar. Es importante que un hematólogo mida los niveles sanguíneos de la Proteína C, Proteína S y antitrombina III en el momento del diagnóstico CDG. Estos parámetros no variarán mucho durante los años, y pueden ser evaluados cada dos años.

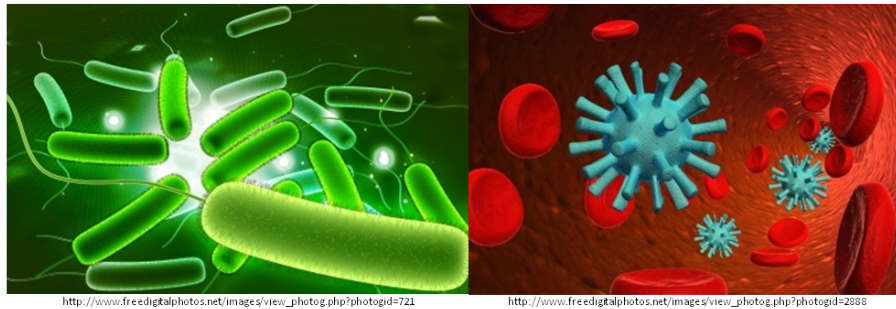
La mayoría de los pacientes CDG no tienen problemas con sus niveles de células rojas de la sangre (las que transportan Oxígeno), células sanguíneas blancas (luchan contra infecciones) o plaquetas (ayudan en la coagulación) en su sangre, estos parámetros deben de ser monitorizados como una persona no afectada por CDG, cada año o con mayor frecuencia caso haya necesidad.

CAPÍTULO 3.12. Immunología.

Autor: Donna Krasnewich MD, Ph.D. (Directora de Programa en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas Generales, EUA)

Traducción: Vanessa Ferreira, Ph.D. (Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras)

Revisión de la traducción y contenido: Belén Pérez-Dueñas, MD, Ph.D. (Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona)



1. ¿Por qué los niños CDG la tienen más susceptibilidad para tener infecciones? ¿Qué debemos hacer?

Los niños con CDG-Ia normalmente no son más propensos a tener infecciones que la población infantil, sin embargo, algunos niños CDG se ponen enfermos con frecuencia. La consulta a un pediatra debería hacerse más precozmente en un niño CDG que en cualquier niño sano, dado que se trata de un paciente crónico con múltiples problemas de salud. El objetivo es una evaluación y tratamiento más precoz y eficaz. Esto es especialmente importante en situaciones que cursen con fiebre y deshidratación, tales como la diarrea o los vómitos. Los pacientes CDG deben estar bien hidratados y se les debe tratar agresivamente la fiebre.

CAPÍTULO 3.13. Aspectos generales del CDG.

Autor: Profesor Jaak Jaeken, MD, Ph.D. (Center for Metabolic Disease, Katholieke Universiteit Leuven, Belgium) and Belén Pérez Dueñas, MD, Ph.D. (Departamento de Neurología del Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España)

Traducción: Vanessa Ferreira, Ph.D. (Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras)

Revisión de la traducción y contenido: Belén Pérez Dueñas, MD, Ph.D. (Departamento de Neurología del Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España)



http://www.freedigitalphotos.net/images/view_photog.php?photogid=2280

Part I. Profesor Jaak Jaeken, MD, Ph.D.

1. ¿Se debe evitar la exposición solar?

En general, los pacientes CDG no son más sensibles al sol que las demás personas.

2. Relativamente a los cuidados básicos relacionados con diarrea, fiebre o niveles de azúcares: ¿Cómo reaccionar cuando esto ocurre y cómo transmitir a los médicos que esto puede ser crítico para el paciente CDG?

Su médico, tiene que decidir si se trata de una situación seria y si precisa una hospitalización. Esto, no se aplica sólo para CDG sino que para las demás enfermedades metabólicas. Asimismo, debe de intentar encontrar un médico que tenga experiencia con enfermedades metabólicas.

3. Por qué la fiebre y diarrea son tan peligrosas para pacientes CDG?

Pueden ser peligrosas para pacientes que estén en una mala condición y que tienen pocas reservas de agua, poca masa muscular y/o grasa.

4. Por qué los pacientes CDG sudan tanto?

Según mi experiencia, el sudor excesivo no es una característica común de los CDG (conocidos).

Part II. Belén Pérez Dueñas, MD, Ph.D.

1. En que momento, puedo descartar los síntomas CDG que aún no han aparecido en mí hijo/a?

En general, se conoce que la mayoría de síntomas aparecen en las primeras etapas del desarrollo, es decir, en el primer año de vida. En el caso de la enfermedad del hígado, por ejemplo, el tamaño del hígado está aumentado y los enzimas hepáticos se elevan durante el primer año, y estas manifestaciones tienden a disminuir o desaparecer a partir de los primeros años. La ataxia cerebelosa también se manifiesta de forma precoz, por tanto un niño con defecto CDG que logre caminar a una edad adecuada es muy improbable que presente síntomas graves de ataxia en etapas posteriores. Sin embargo, existen otros problemas que tienen su aparición más tardíamente, como la retinopatía y la neuropatía. La única forma de detectar su aparición es controlarse periódicamente por un especialista en medicina. En general, podemos decir que no es posible predecir la aparición de síntomas en los enfermos CDG y por tanto deben seguir controles de forma periódica incluso durante la edad adulta.

2. Hay algún estudio serio sobre la evolución de la enfermedad?

Las formas más graves de la enfermedad se manifiestan más precozmente, incluso antes del nacimiento. En estos fenotipos la vida media se acorta dado que existe un riesgo elevado de muerte precoz, que alcanza hasta el 25% de los recién nacidos según las series más amplias que han sido publicadas. En cambio, los pacientes con formas de presentación tardía, y sobre todo los niños con manifestaciones exclusivamente neurológicas tienen mejor calidad de vida y menos riesgo de complicaciones letales. Aún así, se conoce que existen complicaciones médicas severas que pueden acortar la vida de los pacientes y que se pueden manifestar en una edad indeterminada, como las manifestaciones cardíacas, las infecciones graves o los tromboembolismos.

3. ¿Por qué el CDG es una enfermedad multisistémica?

La mayoría de defectos CDG tienen una afectación multisistémica. Este concepto significa que existen varios órganos y sistemas afectados por la enfermedad. El motivo de esta gran diversidad de síntomas es que el proceso de glicosilación es fundamental para el funcionamiento de muchas proteínas del organismo, entre las que se incluyen enzimas, factores de la coagulación, proteínas estructurales, de transporte, etc.

CAPÍTULO 4. CDG y la urgencia hospitalaria.

Autor: Donna Krasnewich MD, Ph.D. (Directora de Programa en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas Generales, EUA)

Traducción: Vanessa Ferreira, Ph.D. (Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras)

Revisión de la traducción y contenido: Belén Pérez-Dueñas, MD, Ph.D. (Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona)



http://www.freedigitalphotos.net/images/view_photog.php?photogid=1750

1. ¿Qué exámenes médicos deben de ser realizados lo antes posible en caso de una emergencia médica?

Cuando un paciente CDG parece estar enfermo deben de ser tratados utilizando el protocolo pediátrico de cuidado estándar. Cuando un paciente CDG es hospitalizado, se debe prestar especial atención a los exámenes del hígado (puede que sean elevados debido a la propia enfermedad CDG), a los factores de coagulación y Proteína C, Proteína S y Antitrombina III (puede que sean bajos), glucosa (pueden estar bajos) y albúmina (que pueden ser bajos). Pueden ocurrir Derrames pericárdicos (fluido alrededor del corazón), pero en general no causan problemas clínicos. Las señales de edema (hinchazón) pueden indicar que hay fluido “escapándose” de los vasos sanguíneos y bajos niveles de albúmina. Los niños y/o adultos también pueden sufrir riesgos de ataques o episodios “stroke-like” es decir, accidentes cerebrovasculares. Estos pueden ser causados por fiebre o infecciones, asimismo bajo vigilancia médica se debe mantener las fiebres bajas con antitérmicos con el objetivo de disminuir el riesgo de convulsiones. . Los episodios stroke like son comunes en los pacientes CDG, y pueden manifestarse porque el niño y/o adulto no puede mover un brazo, o una pierna, que está muy triste y muy cansada. Generalmente, estos episodios “stroke-like” empiezan a mejorar al cabo de unos días a una semana con una recuperación gradual y completa. Su tratamiento requiere de una hidratación con fluidos endovenosos hasta que el paciente puede beber por boca, evitando la deshidratación.

Otros cuidados médicos relacionados con CDG incluyen problemas en el desarrollo y falta de medro. Estos problemas crónicos deben de ser monitorizados en consultas externas.

2. Qué medicinas deben de ser evitadas?

Las medicinas cuya “ruptura” ocurre en el hígado deben de ser usadas sólo cuando necesarias. Por ejemplo, el acetaminofeno no debe de ser utilizado caso haya otra alternativa disponible y que pueda ayudar.

3. Qué parámetros inmunológicos puede que estén alterados en los pacientes CDG?

La mayoría de los pacientes CDG tienen un sistema inmune fuerte, pero algunos tienen más problemas para luchar contra infecciones. Un examen inmunológico basal no es necesario en todos los niños con CDG. En niños y/o adultos con infecciones de repetición, se debe acudir a un médico especialista en inmunología para tener una evaluación más específica. Los niños deben de recibir sus vacunas excepto cuando el pediatra considere que no deben de ser vacunados. No hay parámetros inmunológicos que requieran ser evaluados anualmente, **salvo** si el niño aparente estar más enfermo que otros niños.

CAPÍTULO 5. Las herramientas de diagnóstico.

Autor: Dr Paz Briones, Ph.D. (IBC. Secció d'Errors Congènits del Metabolisme, Hospital Clínic, CSIC y CIBERER, España) y Rafael Artuch, MD, Ph.D. (Unidad de Bioquímica Clínica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona)



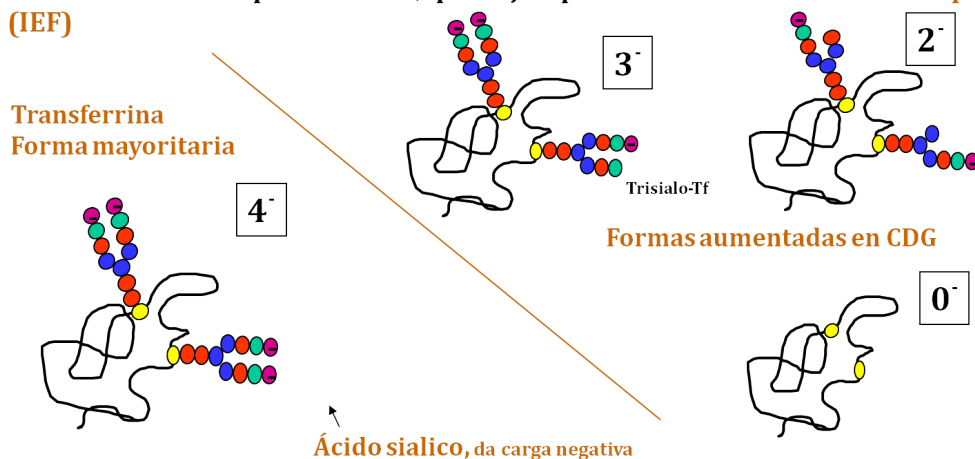
http://www.freeditphotos.net/images/view_photog.php?photoid=151

¿Cómo se diagnostican los CDG? ¿Qué es el isoelectroenfoque de la transferrina?

Para diagnosticar los CDG se estudia la **transferrina (Tf)** como ejemplo de N-glicoproteína. Pero podrían estudiarse otras.

La transferrina es una proteína abundante en el suero.

Tiene 2 cadenas de azúcares biantenals, que tienen un azúcar (**ácido siálico**) con carga negativa en cada extremo. Debido a esas cargas negativas podremos separar las distintas formas de **transferrina** si las hacemos correr en un campo eléctrico, por ejemplo mediante **isoelectroenfoque (IEF)**



El Isoelectroenfoque de la Transferrina (IEF):

En el campo eléctrico las formas de transferrina se ordenan por número de cargas. Cuantas más cargas negativas más deprisa corren. Luego se tiñen con un colorante azul y podemos ver si el patrón está alterado.

El patrón tipo 1 se debe a falta de glicosilación. En el tipo 2 hay glicosilación pero es defectuosa.

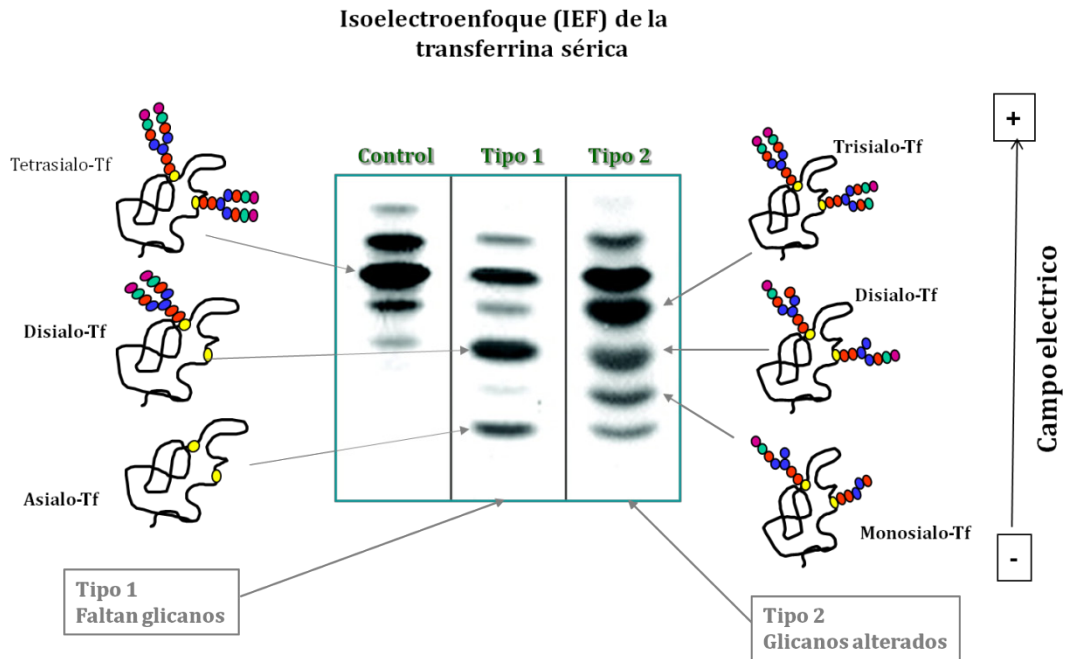
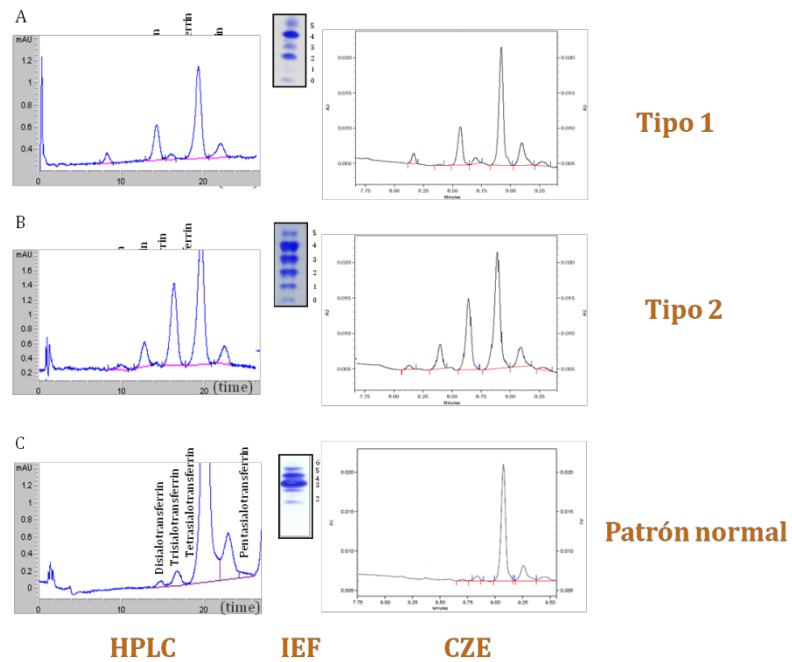


Figura 25. El Isoelectroenfoque (IEF): La técnica “gold standard” del CDG.

Los patrones 1 y 2 de transferrina corresponden a dos tipos de Defectos de la N-Glicosilación:

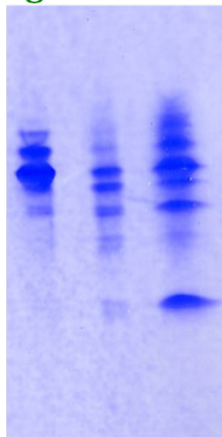
- CDG-I- Defectos en la formación de la cadena de azúcares o de su unión a la proteína.
- CDG-II- Defectos en el procesamiento posterior de los azúcares.

Recientemente, además del electroenfoque se utilizan **otros métodos** para estudio de los patrones de transferrina, como por ejemplo **HPLC, IEF o CZE**. Son métodos cuantitativos, que ofrecen mayor objetividad para interpretar los resultados

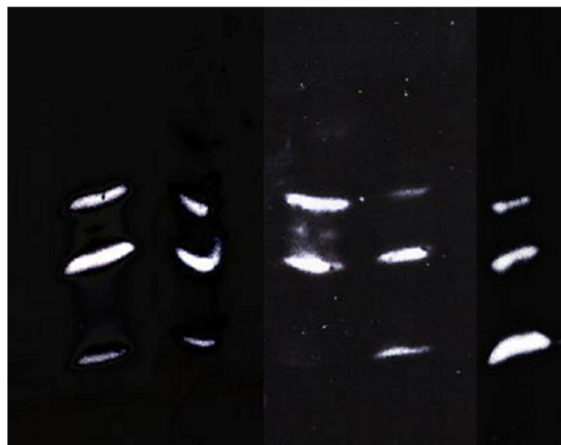


Para analizar otros tipos de glicoproteínas hay que utilizar otras muestras y/o otras metodologías:

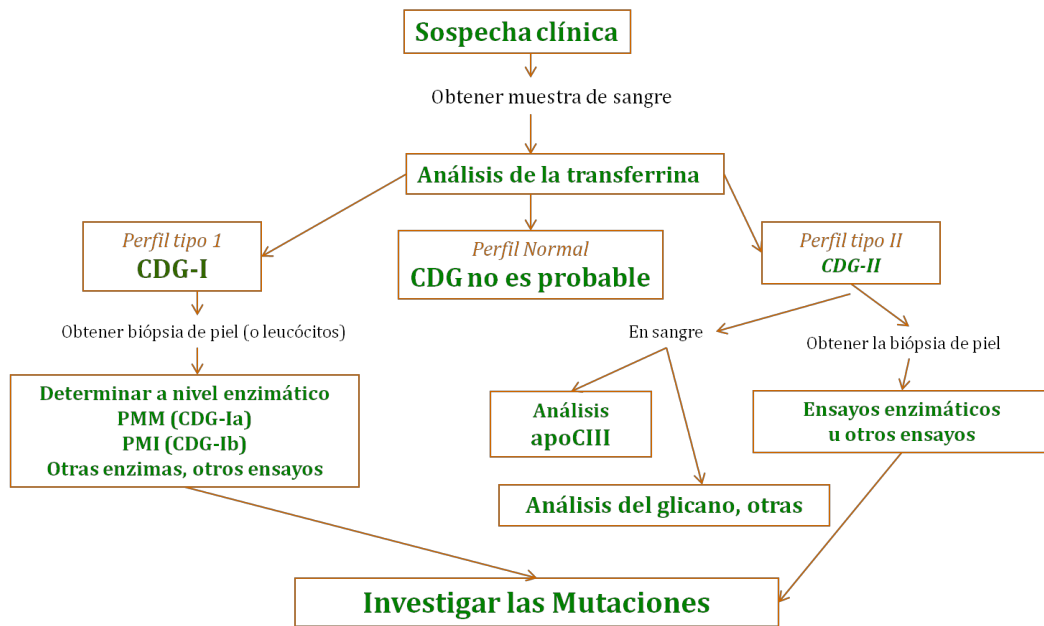
Transferrina (N-glicosilación)



Apo C-III (O-glicosilación)



La vía del diagnóstico:



Una vez encontrado un perfil de transferrina anómalo, es necesario estudiar cuál es el defecto. PMM y PMI son los primeros a ser evaluados en CDG-I porque PMM es el defecto más común (CDG-Ia) y el defecto PMI (CDG-Ib) tiene tratamiento.

CAPÍTULO 6. Opciones terapéuticas.

Autor: Célia Pérez-Cerdá, Ph.D. y Belén Pérez, Ph.D. (Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Centro de Biología Molecular, CIBERER, Universidad Autónoma de Madrid, España)



http://www.freedigitalphotos.net/images/view_photog.php?photoId=1708

1. Estará disponible un tratamiento para la PMM2-CDG (CDG Ia) en un futuro próximo?

Hay muchos grupos en todo el mundo cuya investigación está centrada en el estudio de diferentes posibilidades. Claro, que estos estudios son relativamente nuevos, lo que significa que necesitan que unamos todos los esfuerzos para potenciarlos y ayudar a que se lleven a cabo. En nuestro laboratorio estamos investigando la posibilidad de tratar estos pacientes con terapias específicas de mutación. Para su aplicación es imprescindible el conocimiento del gen responsable, de las mutaciones causantes de enfermedad y del efecto que ejercen estos cambios sobre la actividad y función de la correspondiente proteína. El estudio del efecto de las mutaciones identificadas así como la afectación específica sobre las funciones celulares y tisulares producidas por dichas mutaciones, puede facilitar el desarrollo de diferentes OPCIONES TERAPÉUTICAS PERSONALIZADAS para cada paciente.

Nosotros hemos desarrollado en esta y otras enfermedades metabólicas hereditarias una terapia antisentido aplicable a un tipo de mutaciones que afectan al procesamiento del mRNA. En nuestro grupo hemos identificado varias de estas mutaciones y aplicado con éxito la terapia antisentido en células de pacientes con acidemias orgánicas y defectos congénitos de glicosilación (Rincon et al. 2007; Vega et al. 2009; Perez et al. 2009) y pensamos que entre el 5-10% de las mutaciones causantes de enfermedad que quedan por identificar en los genes responsables de EMH podrían ser mutantes **intrónicos** que causen la **exonización** de secuencias. Actualmente el obstáculo para la aplicación clínica de estos oligonucleótidos antisentido radica en la **eficacia** y seguridad de la liberación de los estas moléculas por ello la investigación actual se centra en la utilización de nanopartículas o vectores virales que permitan su correcta y eficaz liberación (Pérez et al., 2010).

Otro tipo de aproximación terapéutica emergente que estamos desarrollando es la terapia con chaperonas farmacológicas que mejoran el plegamiento de proteínas mutantes mal plegadas (Bernier et al. 2004). Las chaperonas farmacológicas han sido ensayadas con éxito en las llamadas enfermedades conformacionales entre las que se encuentran la fenilcetonuria, la enfermedad de Gaucher, o la fibrosis quística, entre otras, donde se ha conseguido recuperar la actividad funcional in vitro de varios de los mutantes identificados (Pey et al. 2008). Recientemente hemos identificado varios mutantes de plegamiento en la proteína fosfomanomutasa 2 (PMM2), que podrían ser candidatos a ser recuperables con el uso de estos fármacos. Es de destacar que todos los pacientes con la deficiencia en PMM2 portan al menos en uno de sus alelos una mutación que retiene actividad residual, que en la mayoría de los casos se corresponde con un mutante de plegamiento (Vega et al, 2011). Nuestro reto actual es encontrar en una librería de 10000 fármacos uno que pueda ser utilizado específicamente para tratar este tipo de mutaciones identificadas en la proteína PMM2.

- Perez B, Rincon A, Jorge-Finnigan A, Richard E, Merinero B, Ugarte M, Desviat LR (2009). Hum Mutat 30: 1676-82.
 - Pérez B, Rodriguez-Pascua L, Vilageliu L, Grinberg D, Ugarte M, LR. Desviat 2010. J Inher Metab Dis (in press).
 - Pey AL et al. 2008. J Clin Invest 118(8):2858-67.
 - Rincon A, Aguado C, Desviat LR, Sanchez-Alcudia R, Ugarte M, Perez B. 2007. Am J Hum Genet 81(6).
 - Vega AI, Perez-Cerda C, Desviat LR, Matthijs G, Ugarte M, Perez B. 2009. Hum Mutat. 30, 795-803.
- Vega AI, Pérez-Cerdá C, Abia D, Gámez A, Briones P, Artuch R, Desviat LR, **Ugarte** M, Pérez B. J Inher Metab Dis. 2011 Aug;34(4):929-39. Epub 2011 May 4.

CAPÍTULO 7. El manejo de los niños y adultos CDG.



http://www.freedigitalphotos.net/images/view_photog.php?photogid=2280



http://www.freedigitalphotos.net/images/view_photog.php?photogid=901

7.1. CDG1a Reflexiones sobre la Comunicación en niños y adultos CDG1a

Autor: Merell Liddle, representante de pacientes CDG en Australia y madre de Morgan Liddle

Traducción: Vanessa Ferreira, Ph.D. (Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras)

Revisión de la traducción y contenido: Belén Pérez-Dueñas, MD, Ph.D. (Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona)

Nuestra hija Morgan tiene 18 años de edad, lo que significa que desde siempre que hemos puesto todos nuestros esfuerzos para ayudarle a desarrollar una comunicación mejor desde hace mucho tiempo. Como cualquier niño pequeño ella era activa y observadora, pero no podía hablar. En ese momento no tenía su diagnóstico de CDG1a pero nos dimos cuenta que había un cerebelo poco desarrollado y padecía disartria (trastorno motor del habla) y dispraxia del habla (dificultad para planear, formular y ejecutar los sonidos para hablar y no tenía movimientos del habla), además de tener una ataxia severa. Los estudios de investigación indican que el cerebelo está involucrado mucho más de lo que se pensaba en la planificación y coordinación motora y que está implicado en una variedad de funciones del pensamiento lingüístico y en el pensamiento a un nivel superior. Así que desde hace mucho éramos conscientes de que la comunicación podía ser problemático para ella y también que la alfabetización podía ser un desafío para un niño con dificultades en el habla. Además de trabajar a nivel de su destreza física, pensamos trabajar en sus habilidades de comunicación ya que considerábamos que probablemente era un factor importante para una vida feliz e interesante.

Todos queremos que nuestros hijos puedan desarrollar el habla de forma natural, y eso es algo que siempre hemos trabajado, pero también queríamos dar a Morgan las herramientas para que pudiera comunicarse de forma independiente. Desde que Morgan era muy joven empezamos a usar la Comunicación Aumentativa y Alternativa (CAA) y ella creció usando las dos: su habla y AAC. Yo recomiendo a

los padres que lean este artículo sobre la comunicación independiente. Un modelo de Independencia de comunicación para personas con graves discapacidades de comunicación
http://www.speechpathology.com/articles/article_detail.asp?article_id=215

Nos costó algún tiempo entender la verdadera importancia de la comunicación independiente en un niño pequeño, porque muchas veces se piensa que podemos resolver las dificultades de los niños porque entendemos lo que él quiere y pensamos que la CAA no es necesaria y que además exige un gran esfuerzo. También sé que en muchas ocasiones sentía secretamente el placer de mostrar lo buena madre que era por ser capaz de entender a mi hijo! Este artículo muestra cómo las personas con necesidades complejas de comunicación son a menudo dependiente de otras personas para enviar o interpretar sus mensajes de comunicación y demuestra cómo las personas con discapacidades severas pueden participar más plenamente y de forma independiente una vez que sus compañeros modifican sus estrategias de comunicación y sus expectativas.

Hemos empezado a trabajar la comunicación de Morgan desde muy temprano, pero en ese momento los servicios CAA eran muy limitados y hemos implementado y apoyado el uso de sus propios sistemas de CAA nosotros mismos. Hoy en día los sistemas de CAA son mucho más accesibles y muchos terapeutas saben cómo usarlos.

Intervención temprana para niños con necesidades complejas de comunicación
<http://aackids.psu.edu/index.php/page/show/id/1>

CAA proporciona una manera de sacar a los niños pequeños más allá de simplemente enseñar imágenes (por ejemplo, perro, cuchara) y hacer preguntas (por ejemplo, galletas o bebidas) también permite proporcionar modelos y la posibilidad de comentar, preguntar, hacer observaciones y declaraciones e incluso cantar. Queríamos ir más allá! Queríamos que Morgan además de responder a preguntas, también iniciara conversaciones. Es un trabajo muy difícil integrar las estrategias de CAA en la vida cotidiana, pero una vez que Morgan comenzó a usar el sistema y podría decir muchas más cosas, se convirtió en diversión. Pudimos ver cómo su personalidad emergió y la reducción de sus niveles de frustración ya que ella era capaz de comunicarse de una forma más eficaz.

Instrucción de Alfabetización para Niños con Discapacidades
<http://aacliteracy.psu.edu/>

Como sabíamos que Morgan iba a tener dificultades con el caminar y hablar, pensábamos que sería muy importante si pudiera leer. Así, desde una edad muy temprana empezamos a utilizar texto con símbolos en su dispositivo CAA para enseñarle que las fotos también tenían palabras y que se podían combinar para formar frases. También hicimos actividades de conciencia fonológica, por ejemplo, palabras que riman. Morgan aprendió a leer a la edad de los seis años con sus compañeros de la escuela. Hasta los ocho años de edad, usó un sistema de símbolos y palabras, pero luego pasó a la utilización de un dispositivo de texto-habla.

En la fase adulta

Morgan comenzó su vida confiando mucho en su sistema de CAA para comunicarse, pero durante sus primeros años de la escuela no tenía necesidad de utilizar tanto su sistema ya que en general su profesor y los otros niños, podían entender su discurso y las exigencias de la comunicación no eran tan complejas. Durante sus últimos años de secundaria y ahora en la educación postsecundaria y en un momento de la vida más independiente tendrá que confiar más en el uso de su dispositivo CAA. Morgan utiliza un Lightwriter SL40, un dispositivo de texto-voz con predicción de palabras. Recientemente, ella presentó un artículo sobre la comunicación y la danza en la Conferencia para la Sociedad Internacional de Comunicación Aumentativa y Alternativa en Barcelona.

<http://www.isaac-online.org/en/home.shtml>

El sitio web de ISAAC le ayudará a encontrar un contacto local en su país para obtener más información sobre la CAA.

7.2. La terapia ocupacional ayuda a los niños con CDG a ser independientes.

Autor: Beatriz Matesanz García (Terapeuta Ocupacional especializada en la atención a la infancia. Profesora Colaboradora de la Universidad Rey Juan Carlos. Madrid)

La Terapia Ocupacional es "la disciplina socio sanitaria que evalúa la capacidad de la persona para desempeñar las actividades de la vida cotidiana e interviene cuando dicha capacidad está en riesgo o dañada por cualquier causa física, cognitiva, emocional o social".

Un Terapeuta Ocupacional infantil es el profesional formado y especializado en facilitar y hacer posible que los niños puedan participar en las ocupaciones propias de la infancia; el juego, el ocio, las actividades de autocuidado (alimentación, vestido e higiene personal) y escolares son ocupaciones fundamentales para el bienestar emocional de cualquier niño.

¿Qué puede hacer un terapeuta ocupacional por un niño con CDG?

- 1) Utilizará juegos y actividades de la vida diaria para mejorar las habilidades manipulativas del niño haciendo posible que pueda vestirse solo.
- 2) Ayudará a los niños que tengan aversión por ciertas texturas y sabores a probar comidas nuevas mejorando su tolerancia a diferentes alimentos.
- 3) Llevará a cabo actividades que ayuden a aumentar la fuerza en las manos y aconsejará sobre las adaptaciones necesarias para que el niño pueda agarrar un lapicero o una cuchara.
- 4) Diseñará una silla y una mesa adaptada para que un niño sin control de tronco y cabeza pueda mantener la postura pudiendo completar su trabajo de una manera más eficaz.
- 5) Mostrará a los padres de los niños más pequeños cómo jugar con ellos para facilitar la utilización coordinada de sus ojos y de sus manos o el control de cabeza.
- 6) Identificará los juguetes apropiados para que los niños con una visión limitada o con dificultades manipulativas puedan jugar.
- 7) Recomendará a los padres cómo manejar a un niño con alteraciones del tono y de la postura para poder vestirle, alimentarle y jugar con él.
- 8) Asesorará a los padres sobre las adaptaciones necesarias en el hogar (eliminación de barreras arquitectónicas, colocación de asideros, etc.) para promover la independencia de los niños en este entorno.
- 9) Facilitará el movimiento coordinado de los ojos cuando exista un estrabismo o cualquier otro trastorno de la coordinación óculo motora que interfiera en la visión funcional del niño.
- 10) Colaborará con el resto de profesionales involucrados en la atención al niño con el fin de desarrollar estrategias conjuntas destinadas a mejorar su participación en todas las actividades de su vida diaria.

Diferentes adaptaciones diseñadas por un Terapeuta Ocupacional para hacer posible que un niño sin las destrezas sensoriomotoras necesarias pueda comer, pintar y jugar a encajar piezas utilizando un agarre grueso.

Los Terapeutas Ocupacionales trabajan con los niños, padres y profesores para encontrar soluciones a todas aquellas dificultades que puedan estar interfiriendo en el desarrollo del niño con CDG dificultando su participación y por lo tanto el desarrollo de su autoestima.

Dónde encontrar un terapeuta ocupacional:

APTOCAM. Asociación Profesional de Terapeutas Ocupacionales de la Comunidad Autónoma de Madrid. C/ Serrano 79. Bajo Derecha. 28006. Tf. 91 4115297.

www.aptocam.org

APETO. Asociación Profesional Española de Terapia Ocupacional. C/ Modesto Lafuente 63, 3ºC. 28003 Madrid. Tf. 91 5535608. www.apeto.com

AEIS. Asociación Española de Integración Sensorial. Apartado de Correos 38032. Madrid 28031. Tf. 689499568. www.integracionsensorial.es

AETB. Asociación Española de Terapeutas formados en el Concepto Bobath - www.asociacionbobath.es o e-mail: info@asociacionbobath.es

7.3. La fisioterapia en niños CDG.

Autor: Paula Dávila Martínez. Fisioterapeuta formada en el Concepto Bobath infantil, bebés y adulto. C.P.E.E. Princesa Sofía (Madrid)

La Fisioterapia juega un papel importante en la intervención de niños con CDG, sobre todo ayudando al niño a modular el tono postural (hipotonía), a mejorar la coordinación y el equilibrio en los distintos patrones de movimiento funcional y, en definitiva, a paliar el retraso del desarrollo sensoriomotor. De este modo, el fin es facilitar que el niño aprenda a organizar la postura y el movimiento para realizar actividades funcionales que sean significativas para su desarrollo.

No obstante, la Fisioterapia engloba muchos otros aspectos, además de los problemas sensoriomotores. El principal objetivo del fisioterapeuta es mejorar la autonomía, las capacidades funcionales del niño y su desarrollo en las distintas etapas de su vida, buscando que sea lo más independiente posible y que pueda tener la máxima participación en su entorno (escuela, juego con amigos, vida familiar).

Para ello, el trabajo del fisioterapeuta no se limita a las sesiones de fisioterapia, sino que también incluye:

- Pautas de manejo. Enseñamos a los papás y demás familiares cómo facilitar la postura y el movimiento de calidad a través de su manejo, es decir, cómo caminar, cómo sentarse correctamente, cómo levantarse, cómo subir escaleras, cómo utilizar un triciclo, cómo estar de pie, etc, siempre buscando situaciones funcionales. Es muy importante un correcto manejo a lo largo de todo el día para motivar al niño a aprender patrones de postura y movimiento adecuados. No debemos olvidarnos de que para aprender es necesaria la práctica y la repetición con variabilidad, en diferentes contextos.
- Programa de actividades para casa. Proponemos y enseñamos actividades concretas, fáciles de realizar y con objetivos claros y significativos para todos, que prolonguen los beneficios obtenidos durante las sesiones de fisioterapia.
- Recomendación acerca de programas lúdicos. Asesoramos sobre qué tipo de actividad de ocio favorecerá al niño y le ayudará a mejorar sus capacidades funcionales. Por ejemplo, deportes adaptados, piscina, etc.
- Elección y recomendación de tecnología asistiva. La tecnología asistiva es cualquier artículo, pieza de equipamiento o sistema de productos, ya sea adquirido comercialmente fabricado, modificado o personalizado que se utiliza para aumentar o mejorar las capacidades funcionales de los individuos con discapacidad. Por ejemplo, sistemas de movilidad (diferentes tipos de sillas de ruedas, andadores, triciclos adaptados, etc); sistemas de posicionamiento (planos posturales, standing, sillas de aula, etc); ortesis dinámicas de tobillo-pie, ortesis elastizadas, etc.

Para todo lo explicado anteriormente, se tiene en cuenta las características particulares de cada niño (tipo de problema que presenta, edad, grado de afectación, nivel cognitivo, etc) y sus necesidades en cada momento, al igual que las

necesidades de su familia, sin olvidarnos de la tarea o actividad concreta que va a realizar y del entorno en que la realiza.

Y por supuesto, para englobar todos estos aspectos necesitamos trabajar en estrecha relación con los demás profesionales involucrados en la atención del niño (terapeuta ocupacional, logoterapeuta, técnico ortopeda, profesores, técnicos educativos, médicos, etc). La fisioterapia sólo se entiende dentro de un equipo interdisciplinar en el que todos sus miembros trabajen para la consecución de objetivos comunes en beneficio del niño y su familia. Por tanto, el papel del niño, los papás y demás familiares es fundamental en el equipo.

Nuestra mirada está dirigida a resolver los problemas presentes del niño, pensar en los problemas futuros y obtener su máxima participación con calidad de movimiento en cada etapa de su vida.

Webs de interés:

www.asociacionbobath.es

www.consejo-fisioterapia.org

7.4.¿Qué es la atención temprana?

Autor: María Luisa Pendas Sánchez, Psicóloga experta en Atención temprana y Psicomotricidad, Maestra especializada en Pedagogía Terapéutica.

La Atención Temprana es el conjunto de actuaciones dirigidas a los niños y niñas menores de 6 años que presentan algún tipo de trastorno en su desarrollo, a sus familias y a su entorno próximo.

Estas actuaciones han de tener en cuenta la globalidad del niño/a a través del desarrollo de los aspectos motrices, afectivos y cognitivos que posibilitarán su integración en el entorno familiar, escolar y social.

¿QUIENES SON LOS PROTAGONISTAS DE LA ATENCIÓN TEMPRANA?

Los verdaderos protagonistas de la atención Temprana son los niñ@s y sus padres. La actuación de los profesionales va dirigido a las intervenciones directas con los niños/as y el acompañamiento a las familias a través del asesoramiento y orientación sobre los distintos aspectos bio-psico-sociales desde una orientación interdisciplinar

¿DÓNDE SE REALIZA LA ATENCIÓN TEMPRANA?

En el entorno familiar, escolar y social del niño/a en coordinación con los equipos especializados encargados de realizar la valoración, diagnóstico y programas de intervención

¿CUALES SON LOS OBJETIVOS ESPECIFICOS DE LA A.T. EN LA GLICOSILACIÓN?

- Reducir sus efectos en el conjunto global de desarrollo del niño/a
- Potenciar, en la medida de lo posible , el desarrollo del niño/a
- Evitar o reducir la aparición de efectos secundarios derivados del trastorno
- Atender y cubrir las necesidades demandadas por el entorno familiar y escolar del niño/a
- Buscar la participación activa del niño/a a través de la motivación

Link:

www.fcsd.org/libro-blanco-de-la-atención-precoz_69992

7.5. Terapia asistida con perros

<http://www.ctac.cat/portal/>

CAPÍTULO 8. La importancia de la investigación, comunicación y divulgación



http://www.freedigitalphotos.net/images/view_photog.php?photogid=1152



http://www.freedigitalphotos.net/images/view_photog.php?photogid=1152

8.1. El papel de la investigación básica en enfermedades raras.

Autor: Mafalda Araújo, Ph.D. (IBMC, Porto, Portugal).

Las enfermedades raras son un desafío en la investigación. Afectan a un número reducido de individuos, y el diagnóstico es muy difícil ya en muchas ocasiones presentan síntomas que a menudo son difíciles de definir y muchos de ellos son comunes a otras muchas enfermedades. Las estimaciones dicen que las enfermedades raras afectan a casi 250 millones de personas en todo el mundo (Shire, biopharmaceutical company) y que el 8% de las personas se convertirá en aquejado de una rara enfermedad en algún momento de sus vidas (Time magazine, Aug 2010). El desarrollo de tratamientos para estas enfermedades se enfrenta a dos grandes obstáculos: la falta de comprensión de los mecanismos patofisiológicos subyacentes de las condiciones y poco interés por parte de las compañías farmacéuticas.

La investigación básica, a veces es negligenciada y difícil de entender. Algunos ciudadanos creen que el dinero de sus impuestos no debe ser utilizado por científicos locos que simplemente quieren saber cómo funcionan las cosas, y que además no están realmente trabajando para encontrar la cura para una enfermedad devastadora. Sin embargo, nuestra comprensión de la genética y la herencia se debe fundamentalmente a los estudios de Gregor Mendel (para revisión ver Dunn 2003), que estudió las plantas de los guisantes en 1860, y los experimentos de Thomas Morgan con la mosca de la fruta en el comienzo del siglo 20 (revisión del tema en el artículo de Miko 2008). Según, la Organización Europea de Enfermedades Raras (EURORDIS) hay entre 5.000 y 7.000 enfermedades raras diferentes y alrededor del 80% son enfermedades genéticas, asimismo, lo que he mencionado anteriormente se tratan de dos buenos ejemplos del valor de la investigación básica.

Otro ejemplo de la contribución de la investigación básica para determinadas enfermedades es la transformación del tratamiento contra el cáncer gracias a los avances en la bioquímica y la genética. El simple descubrimiento de marcadores moleculares (compuestos que aparecen en niveles anómalos o en lugares poco comunes en el organismo) ha contribuido en gran medida para el diagnóstico y el establecimiento de las estimaciones de pronóstico. Para las enfermedades raras estos descubrimientos permiten el diseño de pruebas de

diagnóstico nuevas y más precisas que no requieren la experiencia de un especialista en genética, y puede ser interpretado por cualquier médico.

Por otro lado hay una gran distancia entre los avances de la investigación básica al desarrollo de productos aplicado, que se refleja en el número reducido de productos reales que llegan a los pacientes. La “Iniciativa Europea Terapéutica para Enfermedades Raras” (European Rare Disease Therapeutic Initiative (ERDITI)) es una colaboración entre instituciones de investigación académica y las empresas farmacéuticas para promover la investigación terapéutica en el campo de las enfermedades raras.

De hecho, recientemente las grandes farmacéuticas multinacionales están reconociendo el potencial del mercado de las enfermedades raras que durante mucho tiempo fueron olvidadas. Asimismo, se interesan en la compra de pequeñas empresas con experiencia en el desarrollo de fármacos dirigidos a estas patologías. En muchas ocasiones, estas grandes empresas están invirtiendo en la creación de Unidades dedicadas a la investigación y desarrollo de enfermedades raras (Shaffer, 2010).

Por lo tanto, es crucial y urgente que las entidades públicas y privadas den apoyo financiero a la investigación básica.

Afortunadamente, varias instituciones de investigación dedicados a las enfermedades raras se están creando con el objetivo de desarrollar nuevos métodos para la comprensión, diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades olvidadas, a menudo llamadas enfermedades huérfanas. La colaboración entre investigadores, médicos y pacientes son necesarios para alcanzar estos objetivos.

Becas de investigación:

http://www.childrenshospital.org/cfapps/research/data_admin/Site2673/mainpageS2673P16.html

<http://www.rarediseases.org/research/requests>

http://www.action.org.uk/our_research/research_training_fellowship_holders

<http://rarediseasefoundation.org/RDFGrants.html>

<http://www.marionegri.it/mn/en/sezioni/formazione/borseDiStudio/borsaCurie.html>

<http://www.findaphd.com/custadverts/4year/bham/minisite09/trans-3.asp>

Referencias:

1. ¿Es hora de que presten más atención a las enfermedades raras?

Por Frances Perraudin Sábado, 21 de agosto 2010, la revista TIME

1. Arco Dis Niño Neonatal Ed fetal. 2003 Nov; 88 (6): F537-9.

Gregor Mendel, OSA (1822-1884), fundador de PM. Department genetics. Dunn científica de Salud Infantil de la Universidad de Bristol, Southmead, Reino Unido. P. M. Dunn @ bristol.ac.uk

2. Miko, I. (2008) Thomas Hunt Morgan y ligamiento al sexo. Naturaleza de Educación un (1)

3. EURORDIS

4. ERDITI, la Iniciativa Europea de Enfermedades Raras terapéuticas

5. C. Shaffer, Pfizer explora camino enfermedad rara. Nature Biotechnology 28, 881-882 - 2010

Enlaces de interés:

(EE.UU.) para la Infancia r.a.r.e. red de la enfermedad: <http://www.crdnetwork.org/>

<http://www.euroglycanet.org/>

<http://www.eurordis.org/content/survey-patient-groups-research>

<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>

RareSpace-Esta comunidad es para cualquier persona interesada en aprender más sobre las enfermedades raras, enfermedades raras y temas relacionados.

<http://www.medpedia.com/communities/274-RareSpace>

Los genes del Proyecto Global (www.globalgenesproject.org), una iniciativa mundial de concienciación sobre enfermedades raras

8.2. La importancia de la comunicación en las Enfermedades Raras.

Autor: Sebastián Sánchez, Doctor en Ciencias de la Información. Licenciado en Comunicación y en Historia. Profesor de la Universidad de Valencia.

La aparición en el escenario de la salud pública de las enfermedades de baja prevalencia, conocidas como “Enfermedades Raras”, ha supuesto un verdadero revulsivo en la forma de entender la sanidad universal. Ofrecer los recursos asistenciales necesarios a más de 35 millones de personas que cursan casi 8.000 patologías distintas en la Unión Europea, hace inevitable la articulación de nuevas forma relacionales entre el entorno de los pacientes y las administraciones involucradas en este área tan sensible. El hecho de que más del 80% de estas enfermedades sea de origen genético, su alto grado de severidad y las dificultades de un diagnóstico temprano, fuerza a que el abordaje de estas enfermedades sea de base multidisciplinar. Todo este contexto convierte a los afectados y a sus familias en un complejo sistema emocional de alta vulnerabilidad.

Según recomendación del Consejo de la UE, (2009/C 151/02), “los principios y los valores esenciales de universalidad, acceso a una atención sanitaria de buena calidad, equidad y solidaridad, adoptados en las conclusiones del Consejo sobre los valores y principios comunes de los sistemas sanitarios de la UE, de 2 de junio de 2006, son de la máxima importancia para los pacientes con enfermedades raras”. Así pues, es necesario crear nuevas sinergias entre todos los actores públicos capaces de mejorar la calidad de vida de estos pacientes, y ofrecer a sus familiares los instrumentos propios que garanticen los principios fundamentales para una correcta praxis en la atención sanitaria.

Debido al origen genético de las enfermedades raras en su gran mayoría y al avance exponencial de la investigación básica en otras áreas del conocimiento científico, tras un largo proceso diagnóstico las personas afectadas se ven obligadas a considerar la investigación genética y clínica como parte de su acción reivindicativa. No sólo se trata de ofrecer un diagnóstico rápido y certero, también la creencia de un pronóstico favorable debido al desarrollo y la transferencia del conocimiento investigador.

Todas estas variables sitúan al paciente en el centro de un espacio social poliédrico, confuso y tendente al crecimiento desmesurado de informaciones poco eficaces a los principios de respeto e igualdad. Por ello, los discursos lingüísticos y comunicativos modulados a través de los mass-media, con pacientes y facultativos como creadores de paquetes de información, deben ser implementados en los flujos informativos de una forma coherente. El tratamiento que los medios de comunicación otorgan a las enfermedades raras y a las personas que se ven afectadas por ellas, debe ser organizado y vigilado de forma continua, con la intención de favorecer la integración social de las personas con este tipo de discapacidad, contribuyendo a una normalización en el imaginario colectivo y dejando atrás imágenes de debilidad o conmisericordia. En definitiva, evitar la estigmatización, la estereotipación, la superficialidad, y la proliferación de discursos tendentes a la espectacularización banal del cuadro clínico, y sobre todo comprender que la “rareza” de estas patologías no proviene de lo extraño de los

síntomas, sino de su baja prevalencia poblacional. Si los medios de comunicación constituyen una de las fuentes fundamentales de construcción de la realidad en las sociedades desarrolladas, enfermedades poco comunes como son los *Desordenes Congénitos de la Glicosilación (CDG)*, necesitan una visibilidad mediática normalizada, rigurosa y continuada. Pero, queda mucho camino que recorrer juntos.

Links de utilidad sobre Enfermedades Raras

- <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES> (Portal de Información de Enfermedades Raras y medicamentos huérfanos)
- <http://www.ciberer.es/> (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras)
- http://ec.europa.eu/health/index_en.htm (Comisión europea sobre salud pública)
- <http://89.97.167.162/Home.aspx> (Proyecto Europeo sobre planes de desarrollo en las Enfermedades Raras)
- <http://www.enfermedades-raras.org/> (Federación Española de Enfermedades Raras)
- <http://www.orpha.net/national/data/ES-ES/www/uploads/investigacionmedica.pdf>
- <http://www.orpha.net/national/data/ES-ES/www/uploads/medicalresearch.pdf>

Diccionario:

Autor: Maria Antonia Vilaseca Ph.D. (Guía Metabólica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España) y Belén Pérez Dueñas, MD, Ph.D. (Departamento de Neurología del Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España)

Microcefalia: Escaso crecimiento o detención del crecimiento de la cabeza que da lugar a una cabeza pequeña comparándola con la que correspondería para la edad

Crisis epiléptica: Aparición súbita de una actividad eléctrica anormal en el cerebro. Normalmente asocia movimientos anormales o un cambio en el comportamiento.

Stroke-like episodes (Accidentes vasculares): Episodios agudos que afectan la circulación sanguínea.

Ataxia: Incoordinación, especialmente, disminución de la capacidad de coordinar los movimientos musculares voluntarios.

Atrofia: Disminución del tamaño de un órgano por pérdida de la masa del mismo.

Hipotonía: Disminución del tono muscular.

Enteropatía por pérdida de proteína: Enfermedad del tubo digestivo que tiene como consecuencia la pérdida de proteínas por las heces.

Deshidratación: Pérdida excesiva de líquidos corporales.

Hemorragias: Sangrados en múltiples localizaciones como consecuencia de déficits de factores procoagulantes en los defectos CDG.

Reflujo gastroesofágico: Como consecuencia de una pérdida del tono muscular del esfínter esofágico inferior o por una posición anómala de éste se produce un ascenso del contenido gástrico en el tubo esofágico. En los niños este reflujo puede tener diversas consecuencias, como malestar después de las comidas, esofagitis, tos, poca ganancia de peso y problemas respiratorios.

Cardiomiopatía: Enfermedad del músculo cardíaco.

Osteopenia: Disminución de la masa ósea por debajo de los límites normales.

Fat pads y Lipodistrofia: Se trata de una enfermedad del tejido celular subcutáneo. Como consecuencia disminuye su volumen y al mismo tiempo se acumula de forma anómala en algunas localizaciones, como los glúteos, los pliegues inguinales y los brazos en los niños con defectos CDG.

Nistagmos: Movimiento involuntario e incontrolable de los ojos. Puede ser horizontal, vertical, rotatorio o una combinación de ellos.

Retinitis Pigmentosa: Se trata de una enfermedad progresiva de la retina, la cual pierde poco a poco las principales células que la forman, los conos y los bastones. Produce como síntomas principales una disminución lenta pero progresiva de la agudeza visual que en las primeras etapas afecta predominantemente a la visión nocturna y al campo periférico, manteniéndose sin embargo la visión central

Ocular Motor Apraxia: Incapacidad para fijar la mirada durante el seguimiento rápido de objetos. Los niños compensan este déficit con movimientos bruscos de la cabeza que exceden el objetivo de la mirada, con posterior rectificación hasta una posición media de la cabeza.

The CDG Patient's Voice



CDG-patients organizations or foundations ★

CDG active patient representatives nucleus:

France, Netherlands, UK, Ecuador, Brazil, Finland, Australia ★



"the little fighters foundation for a cure"

La voz del Paciente CDG está presente en varios rincones del mundo.

Hacer parte de la asociación, representa unir nuestras voces en una sólo dirección: ayudar a otras familias con el mismo problema, y contribuir para el aumento del conocimiento científico-médico de estas patologías.

Pensar en un futuro mejor para Liliana, Martim, Bruna, Elena, Aina, Bianca, Yone, Iván, Morgan y tantos otros niños y adultos afectados por una enfermedad rara, nos aporta, motivos suficientes para creer en nuestro proyecto y por otro lado, nos da fuerzas para enfrentar las adversidades con las que nos debatimos en el momento de defender los derechos de nuestros niños y adultos, junto de los poderes públicos.

"Menina"

Eu sei no que acredito
Quem me dera saber menina quem és tu
E o que me queres dizer
Sei que
tudo vem dentro de ti
Acredito que queres vencer
Mas na vida a tua força vai ganhar
A tua coragem vai mostrar menina que és feliz
A tua valentia
é do tamanho do mundo
talvez seja aqui que vais mostrar
O quanto a tua vida nos diz.